Untersuchungen über das Cannabinol.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Philosophischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Felix Baur, Apotheker

aus Basel.

Basel 1927.

Druck von Thomas & Hubert, Weida i. Thür.

Spezialdruckerei für Dissertationen.

Untersuchungen über das Cannabinol.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Philosophischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Felix Baur, Apotheker

aus Basel.

Basel 1927.

Druck von Thomas & Hubert, Weida i. Thür.

Spezialdruckerei für Dissertationen.

Genehmigt von der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der philosophischen Fakultät auf Antrag der Herren Professor Dr. Zörnig und Privatdozent Dr. Casparis.

Basel, den 7. Dezember 1926.

Prof. Dr. H. Rupe,
Dekan.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Das Thema zu vorliegender Arbeit wurde mir vom Vorsteher des Pharmazeutischen Instituts

Herrn Prof. Dr. H. Zörnig

gestellt, und die Arbeit unter Leitung von

Herrn Privatdozent Dr. P. Casparis

ausgeführt. Es ist mir eine angenehme Pflicht, diesen beiden Herren an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank für ihre freundliche Unterstützung und wohlwollende Förderung meiner Arbeit auszusprechen.

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Einleitung 7

Theoretischer Teil 15

Experimenteller Teil 22

I. Physikalische und chemische Konstanten des Cannabinols 22

II. Die Ermittlung der Funktion des Sauerstoffs 26

III. Untersuchung auf doppelte Bindungen 35

IV. Katalytische Hydrierung des Cannabinols 41

V. Das Dihydrocannabinol 46

VI. Zinkstaubreduktionen 49

VII. Dehydrierungsversuche mit Schwefel 51

VIII. Oxydationen von Cannabinol und Dihydrocannabinol 52

Zusammenstellung der Resultate 70

Einleitung.

Berauschende und narkotische Genußmittel sind, soweit unsere historischen Kenntnisse zurückreichen, bei Natur- und Urvölkern in den verschiedensten Zonen der Erde von frühester Zeit an im Gebrauch gewesen. Dieselben sind stets aus Pflanzen hergestellt worden, sei es, daß diese als solche Verwendung fanden, sei es, daß ein umständlicherer Prozeß zur Bereitung des schließlichen Genußmittels notwendig war. Bei zivilisierten Völkern sind diese Genußmittel im allgemeinen großem Interesse begegnet und zum Teil mit demselben Zweck, zum Teil als Heilmittel sehr oft rasch verbreitet worden. Es sei erinnert an das Opium, die Coffeindrogen, den Tabak, den Alkohol usw. In anderen Fällen hat das Genußmittel als solches, trotzdem es längere Zeit bekannt war, bei uns keinen Eingang gefunden, sondern erst der die Wirkung desselben bedingende Stoff, nachdem die Chemie diesen kennen gelehrt hat, wie dies etwa bei der Coca der Fall ist. Wieder in anderen Fällen ist die Ausbreitung eines derartigen Genußmittels deshalb unterblieben, weil seine primäre Verbreitung nur einen eng begrenzten Bezirk umfaßt und die Droge selbst sehr schwer zu erhalten ist. Es sei hier erinnert an das Mescal in Mexiko, das Pituri in Australien, das Kath in Abessinien u. a.

Eine Ausnahmestellung nimmt dagegen der Haschisch ein, der sich insofern keiner der erwähnten Kategorien einordnen läßt, als seine Verbreitung eine außerordentlich große ist, indem er bei der gesamten islamitischen Welt als Genußmittel verwendet wird, als die Kenntnis von seiner Verwendung schon ins graue Altertum zurückreicht und als die denselben liefernde Pflanze, der indische Hanf, schon längere Zeit in der Medizin Verwendung

findet. Trotz diesen Tatsachen hat jedoch der Haschisch selbst in Europa als Genußmittel sowohl, als auch als Arzneimittel keinen Eingang finden können, was bei der raschen und weiten Verbreitung anderer Genußmittel merkwürdig anmutet. Eine Erklärung dafür läßt sich in dem Umstande finden, daß Haschisch im europäischen Handel kaum je zu bekommen war und heute infolge eines anglo-indischen Ausfuhrverbotes überhaupt nicht zu erhalten ist, und daß außerdem Herba cannabis indicae, welche den Haschisch liefert, meist als gänzlich unwirksame Droge bei uns zur Anwendung gelangt, wie Casparis[1] kürzlich gezeigt hat. Es handelt sich wohl teils um harzarme Droge, die in Indien selbst nicht verwendbar ist, teils um solche, die infolge langen Lagerns unwirksam geworden ist, und teils schließlich um solche, die bereits zur Gewinnung von Haschisch gedient hat.

Es ist darum verständlich, daß bis heute die Therapie noch keinen besonderen Nutzen aus dieser im Gehalt so unzuverlässigen Droge hat ziehen können. Erst in neuester Zeit hat man wieder angefangen, sich mehr für das so überaus merkwürdige Narkotikum zu interessieren[2].

Die Kunde über die eigenartige Wirkung der indischen Hanfpflanze ist, wie schon erwähnt, eine sehr weit zurückreichende. Seit Herodot, der den Freudenrausch der Skythen beim Einatmen des Rauches verbrennender Hanfsamen schildert, treffen wir immer wieder auf Beschreibungen der Anwendung von Hanfpräparaten oder der seltsamen Ekstase nach Haschischgenuß. So finden wir Erwähnungen bei Plinius, Galen u. a. Aus der Zeit der Kreuzzüge stammt das französische Wort „assassin“ das man zurückführen will auf die Sekte der Haschischine, fanatischer Anhänger des Islam, die sich durch Haschischgenuß vor der Schlacht zu besinnungsloser Wut brachten. Spätere Zeugnisse stammen von Marco Polo, Garzia da Orda, Rumphius, Kaempfer und vielen andern. Im 19. Jahrhundert finden wir neben Angaben schon bekannter Tatsachen über Kultur und

[1] Tschirch-Festschrift, 1926, S. 383.

[2] Eine ausführliche historische Betrachtung findet sich in der ausgezeichneten Monographie „Contribution à l'étude du Chanvre Indien“ von A. Dardanne, Paris 1924.

Verwendung des Hanfs im Orient, auch Berichte von Europäern, die selbst einen Haschischrausch mitgemacht haben. Baudelaire gibt in seinen „Paradis artificiels“ interessante und begeisterte Schilderungen dieses traumhaften Zustands, ebenfalls erzählt Theophil Gautier seltsame Dinge in seinem „Club des Haschischins“. Aus manchen andern Schilderungen aber erhält man den Eindruck, als sei die Wirkung des Haschischs auf den Orientalen eine andere als auf den Europäer. Eigene Versuche bestätigen diese Annahme. Wohl bewirkt Haschisch einen dem Alkoholrausch ähnlichen Zustand, als Nebenwirkung aber tritt eine große Bangigkeit auf, die sich in Herzklopfen und beschleunigter Atmung äußert. Vielleicht ist auch darin ein Hindernis zu suchen, daß bei uns die Droge keine Verbreitung als Genußmittel fand.

Der erste Arzt, der anregte, Hanf in den modernen Arzneischatz aufzunehmen, ist wohl O'Shaugnessy. Dieser Arzt hatte 1841 in Bengalen Gelegenheit, die Wirkung von Haschisch als Berauschungs- und Heilmittel näher zu untersuchen.

Ungefähr zur selben Zeit, zu der die Aufmerksamkeit der medizinischen Welt auf die eigenartig wirkende Droge gelenkt wurde, begann man auch sich für die Chemie des Haschischs zu interessieren. Doch sollte es noch einige Zeit dauern, bis man der Lösung der Frage nach dem wirksamen Bestandteil der Droge auch nur wenig näher kam.

Die ersten Untersuchungen besitzen mehr historisches Interesse, als daß sie wesentliche chemische Tatsachen zutage förderten.

S. Schlesinger untersuchte 1840 Blüten und Blätter von Hanf und erhielt aus ihnen 10% eines grünen harzartigen Extrakts.

Im selben Jahr isolierte Bohlig[2] aus 1500 g der frischen Pflanze durch Destillation 3,5 g eines gelben Öls, das leichter als Wasser war.

In der Folge versuchten einige Forscher durch Extraktion mit Alkohol die wirksame Substanz zu fassen. Das Cannabin von

---

[1] S. Schlesinger, Repert. für die Pharm., Nürnberg 1840, Bd. 71, S. 190—208.

[2] J. F. Bohlig, Jahrb. für prakt. Pharm. 1840, Bd. 3, S. 1—58.

T. und H. Smith[1] (1846) und das Cannabin Decourtives[2] (1848) stellen solche alkoholische Auszüge von Herba cannabis dar, das Haschischin Gastinels[3] (1848) ein alkoholisches Extrakt aus Haschisch. Die Auszüge sind dunkel gefärbte, harzige Massen.

Auf das Jahr 1855 erließ die Société de pharmacie in Paris ein Preisausschreiben „A l'auteur d'une bonne analyse du chanvre", das im folgenden Jahr von J Personne[4] gewonnen wurde. Derselbe erhielt durch Wasserdampfdestillation ein ätherisches Öl aus dem Hanf und isolierte aus diesem einen flüssigen farblosen Körper von der Formel $C_{36}H_{20}$, den er Cannaben nannte, und einen unter 15° festen Körper $C_{12}H_{14}$ aus Alkohol kristallisierend. Den geringen Wirkungswert schrieb der Forscher der leichten Zersetzlichkeit des Öls zu.

1859 wies Kelterborn[5] jedoch nach, daß mit Wasserdampf übergehende Öle unwirksam seien.

Die Arbeiten von Valente[6] (1881) und Vignolo[7] (1895) beschränkten sich ebenfalls auf die Analyse wasserdampfflüchtiger Stoffe. Sie fanden ein linksdrehendes Sesquiterpen $C_{15}H_{24}$ vom Siedepunkt 256—258°.

Ebenso erfolglos waren Bemühungen ein Alkaloid als wirksamen Bestandteil des Haschischs zu isolieren, denn die jeweils gefundenen Mengen dieser Pflanzenbasen waren so gering, daß sie für die Haschischwirkung nicht verantwortlich gemacht werden konnten. So erhielt Preobraschensky[8] (1876) aus Hanf Nikotin, Siebold und Bradbury[9] aus $4^1/_2$ kg frischer Pflanze 0,12 g eines flüssigen

---

[1] T. und H. Smith, Pharm. Journ. and Transact. 1846, Bd. VI, No. 4, S. 171—173.

[2] Decourtive, Haschisch, étude hist. chim. et phys. Thèse Pharm., Paris 1848.

[3] Gastinel, Bull. de l'Acad. de Méd., Paris 1848, t. 13. p. 675 u. a.

[4] Robiquet Rapport sur le concours relatif à l'analyse du chanvre, Journ. Pharm. et Chim., Paris, t. 28, p. 461—463.

[5] Kelterborn, Melem. nonnullae de Herba cann. ind., Dissertation Dorpat, 1859.

[6] Gazz. chim. ital. 1880, t. 10, p. 479—481.

[7] Vignolo, Gazz. chim. ital, t. 25, I, p. 110—114.

[8] B. Preobraschensky, Dissertation St. Petersburg, 1876.

[9] Siebold und Bradbury, Pharm. Journ. and Transact., t. 12, p. 326—327.

Alkaloids, daß sie Cannabinin nannten, Hay[1] einen alkaloidähnlichen Körper von Tetanuswirkung am Frosch, den er als Tetano-Cannabin bezeichnete. Kennedy[2] fand Cholin, Schulze und Frankfurt[3] Trigonellin.

Die erste Arbeit, die einigen Erfolg zu haben versprach, hatte Leib Lapin[4], der unter Kobert (1894) in Dorpat arbeitete, zum Verfasser. Er isolierte aus Herba cannabis indicae einen neuen Körper, den er Cannabindon nannte, indem er die Droge, ohne eine Temperatur von mehr als 50° anzuwenden, mit Äther und Petroläther auszog und mit Wasser fällte. Er erhielt so eine rote, halbfeste Masse, die sich leicht in organischen Lösungsmitteln löste, Kaliumpermanganat entfärbte und alkalische Kupferlösung reduzierte. Die Substanz schien der Formel $C_8H_{12}O$ zu entsprechen. Physiologisch geprüft, erwies sie sich als sehr wirksam, 0,20 g zeigten starke Rauschwirkung bei einer Katze.

Im Jahre 1896 veröffentlichten drei Chemiker aus Cambridge, T. B. Wood, W. T. N. Spivey und T. H. Easterfield[5], eine Arbeit, in der sie einen neben andern gefundenen Substanzen aus Haschisch gewonnenen Körper beschrieben, den sie Cannabinol nannten. Sie erhielten ihn aus einem Alkoholextrakt des Harzes durch Destillation unter vermindertem Druck. Bei 15—60 mm Druck erhielten sie bei 270—290° ein rotes, unter 60° zähflüssiges Öl, unlöslich in Wasser, löslich in organischen Lösungsmitteln. Sie fanden dafür die Formel $C_{18}H_{24}O_2$ und ein spezifisches Gewicht von 0,9892 bei 100°, 1,0092 bei 65° und 1,0242 bei 18°.

Im weiteren Verlauf der Untersuchung gelangten Wood, Spivey und Easterfield zur Ansicht, daß es sich in dem roten Öl um ein Gemisch zweier analoger Substanzen handeln müsse. Durch Acetylierung glaubten sie die eine isoliert zu haben: Sie erhielten ein bei 75° schmelzendes Acetylderivat von der Formel $C_{21}H_{25}O_2COCH_3$, das nach der Verseifung ein gelbes Öl ergab,

[1] Hay, Pharm. Journ. and Transact., t. 13, No. 675, p. 998—999.

[2] Kennedy, Proceed. of the Amer. pharm. Assoc, t. 34, p. 119—121.

[3] Schulze und Frankfurt, Ber. d. Deutsch. chem. Ges., Bd. 27, S. 769 bis 770.

[4] Leib Lapin, Dissertation Dorpat, 1894.

[5] Wood usw., Journ. of the chem. Soc., t. 69, p. 539—546; t. 75, p. 20—36.

welches bei 80 mm Druck und 285° destillierte. Die Formel $C_{21}H_{26}O_2$ entsprach aber nicht der beim roten Öl gefundenen Formel, auch war das neue Produkt gegenüber dem früheren physiologisch unwirksam. Neben dem Acetylderivat wurden noch eine Anzahl anderer Produkte dargestellt, wie ein Trinitrocannabinol von der Formel $C_{21}H_{23}(NO_2)_3O_2$, ein Bromcannabinol u. a. Doch erwiesen alle diese Substanzen sich als physiologisch unwirksam.

Dunstan und Henry[1] stellten sich 1898 ebenfalls ein kristallisiertes Acetylcannabinol dar, doch fanden sie eine andere Formel als die von Wood, Spivey und Easterfield angegebene.

Sigmund Fränkel[2] veröffentlichte im Jahre 1903 eine Arbeit über „Die Chemie und Pharmakologie des Haschisch". Er war bei der Isolierung des wirksamen Bestandteils von der Überlegung ausgegangen, daß es möglich sei, mit Petroläther dem Haschisch die physiologisch aktive Substanz vollständig zu entziehen. Er erhielt so von 10 kg Droge 2200 g harziges Extrakt, das er im Hochvakuum destillierte. Nach einem Vorlauf von ätherischen flüssigen Ölen bei 80° und 125—170° erhielt er bei 210° eine gelbe zähflüssige Masse. Bei 240° setzte starke Zersetzung im Destillierkolben ein. Bei einer Redestillation erhielt er bei 0,5 mm Druck und 215° eine hellgelbe, zähflüssige Masse, die sich physiologisch außerordentlich aktiv erwies. Er nannte diesen Körper Cannabinol und schlug vor, die in der älteren Literatur unter diesem Namen bekannten Substanzen durch die Bezeichnung Pseudo-Cannabinol von dem neuen zu unterscheiden. Für sein Cannabinol gab Fränkel die Formel $C_{21}H_{30}O_2$ an. Fränkels Cannabinol sollte Phenolaldehydcharakter besitzen, was er daraus schloß, daß die Substanz Eisenchlorid grün färbte, mit Millonschem Reagens in der Hitze reagierte, Silbernitrat und Kupfermannitlösung reduzierte. Er stellte ferner ein Acetylderivat, einen Äthyläther und ein Trinitrocannabinol dar, von denen aber keines kristallinisch zu bekommen war. Eine Anlagerung von Brom ergab keine eindeutigen Analysenwerte, doch näherten sich die erhaltenen Zahlen einem Pentabromid. Als charakteristische

[1] Dunstan und Henry, Proceed. of the chem. Soc., t. 14, p. 44—45.

[2] Sigmund Fränkel, Chemie und Pharmakologie des Haschisch, Arch. für Experim. Pathol. u. Pharmak., Leipzig 1903, Bd. 49, S. 266—284.

Reaktionen gibt Fränkel an: „Die Lösung in Eisessig färbt sich langsam in der Kälte, rasch in der Hitze, im durchfallenden Lichte betrachtet grün, im auffallenden rot. Dieser Dichroismus ist für das Cannabinol sehr charakteristisch. Zusatz von etwas kaustischem Alkali zu einer alkoholischen Lösung erzeugt eine intensive, burgunderrote Färbung, welche beim Ansäuern wieder verschwindet".

Die Untersuchungen Fränkels wurden von dessen Schüler Czerkis weitergeführt, ohne jedoch wesentlich Neues zutage zu fördern. Bei einer Destillation mit Zinkstaub erhielt dieser ein stark grün fluoreszierendes Öl, dessen Elementaranalyse auf die Formel $C_{13}H_{18}O$ stimmte. Nach Czerkis[1] ist es wahrscheinlich, daß bei der Zinkstaubdestillation das Cannabinol in zwei Komplexe von der Formel $C_{13}H_{18}O$ und $C_8H_{12}O$ zerfällt. Bei der Oxydation mit konzentrierter Salpetersäure erhielt Czerkis Buttersäure und Oxalsäure, mit Permanganat Buttersäure und eine feste Substanz von der Formel $C_{18}H_{24}O_3$.

Neuere Versuche als die oben angeführten konnten in der Literatur nicht ausfindig gemacht werden.

„Ein Verfahren zur Trennung der pharmakologisch wirksamen Bestandteile der cannabis indica" ließ sich die Firma Hoffmann-La Roche, Basel im Jahre 1913 patentieren. Die Patentschrift bringt indessen für die Chemie des Cannabinols nichts Neues[2].

Ein reines Cannabinol darzustellen gelang erstmals Casparis[3]. Die Aufarbeitung der Haschischproben geschah in der Weise, daß die in Petroläther gelösten Anteile mit Sodalösung ausgeschüttelt wurden und so ca. 50% unwirksame saure Körper entfernt werden konnten. Den so vorgereinigten Rückstand aus Petroläther behandelte der Autor weiter mit Methylalkohol und konnte so noch zirka ein Prozent unwirksame Anteile entfernen. Nach Befreien vom Methylalkohol im Vakuum destillierte er den Rückstand im Hochvakuum, dessen allein wirkende Hauptfraktion

[1] M. Czerkis, Über Cannabinol, den wirksamen Bestandteil des Haschisch, Pharm. Post, Wien 1907, Bd. 40, S. 49—51, 69—70 und 97—98; Über Cannabinol, die wirksame Substanz des Haschisch, Apothekerzeitung 1909, Bd. 24, S. 742—743.

[2] D. R. P. No. 285829; Schweizerisches Patent No. 70518.

[3] Casparis, Tschirch-Festschrift 1926, Studien über den Haschisch I.

bei einer Redestillation bei 0,005 mm Druck und 160—161° als reines Cannabinol überging.

Dank dem Entgegenkommen von Herrn Dr. P. Casparis und der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel wurde mir eine größere Menge des von Casparis dargestellten reinen Cannabinols zu einer weiteren Untersuchung zur Verfügung gestellt, wofür ich auch an dieser Stelle den Genannten meinen verbindlichsten Dank aussprechen möchte. Die Aufgabe der Arbeit bestand zunächst darin, die physikalischen und chemischen Konstanten des reinen Cannabinols festzulegen und außerdem sollte versucht werden, einen Einblick zu erhalten in die Konstitution dieses physiologisch so interessanten Körpers.

Theoretischer Teil.

Fränkel[1] hat für sein Cannabinol die Formel $C_{21}H_{30}O_2$ aufgestellt. Neue Elementaranalysen mit dem von Casparis[1] dargestellten Cannabinol sprechen jedoch für die Formel $C_{20}H_{30}O_2$, womit auch die gefundenen Molekulargewichte sehr gut übereinstimmen. Daß das Fränkelsche Cannabinol keine reine Substanz war, geht auch aus seinen Angaben über die Reaktionen desselben mit Eisenchlorid und Eisessig hervor. Wie auf Seite 12 erwähnt, gibt nach diesem Autor Cannabinol mit Eisenchlorid eine Blaugrünfärbung und löst sich in Eisessig im auffallenden Lichte betrachtet mit roter, in durchfallendem mit grüner Farbe. Diese Reaktionen treten mit reinem Cannabinol auch nicht spurenweise ein.

Sowohl Fränkel[1] als Czerkis[1] haben keine näheren Angaben gemacht über die physikalischen Konstanten des Cannabinols, weshalb dasselbe zunächst nach dieser Richtung untersucht wurde. Diese erhaltenen Daten zeigen, daß das Cannabinol linksdrehend ist. Seine Bruttoformel, Konsistenz, spezifisches Gewicht und Refraktion deuten darauf hin, daß es sich um ein Diterpen handelt. Dafür sprechen auch die „Cholesterinreaktionen" des Cannabinols. Besonders Tschirsch[2] und seine Schüler haben bei einer sehr großen Anzahl von Harzkörpern, die zum Teil sicher zu den Polyterpenen gehören, derartige dem Cholesterin ähnliche Reaktionen angegeben.

Schon Fränkel hat versucht, in die Konstitution des Cannabinols Einblick zu erhalten und dasselbe als Phenolaldehyd angesprochen; als Phenol deshalb, weil es mit Eisenchlorid Blau-

[1] l. c.

[2] Tschirch, Harze und Harzbehälter.

färbung und mit Millons Reagens Rotfärbung gibt, als Aldehyd, weil es ammoniakalisches Silbernitrat und Mannitkupferlösung reduziert. Wie schon erwähnt, reagiert jedoch reines Cannabinol mit $FeCl_3$ überhaupt nicht. Aus der schon in der Kälte sofort erfolgenden roten Fällung mit Millons Reagens allein kann auf eine phenolische Hydroxylgruppe natürlich nicht geschlossen werden, um so weniger als sich Cannabinol gegenüber Alkalien vollständig indifferent verhält. Die Nachprüfung der von Fränkel angegebenen Reduktionsreaktionen an reinem Cannabinol ergaben, daß zwar ammoniakalisches $AgNO_3$ schon in der Kälte, Mannitkupferlösung aber keineswegs reduziert wird. Ebenso verhält es sich indifferent gegen Fehlingsche Lösung, fuchsinschweflige Säure, Metaphenylendiamin und reagiert nicht mit Phenylhydrazin, Hydroxylamin, Semicarbazid und Thiosemicarbazid. Es kann demnach heute mit Sicherheit gesagt werden, daß das Cannabinol keinen Carbonylsauerstoff enthält, denn die Reduktion von ammoniakalischem $AgNO_3$ ist natürlich keineswegs beweisend, da auch Körper, die nicht Aldehyde und Ketone sind, damit reagieren können.

Die Feststellung der Funktion der beiden Sauerstoffatome des Cannabinols begegnete bisher weitgehenden Schwierigkeiten, weil es nicht gelungen ist, irgend ein kristallisiertes Derivat zu erhalten. Carboxylsauerstoff ist ausgeschlossen wegen der Indifferenz gegen Alkalien, selbst in der Hitze, ebensowenig kommt, wie erwähnt, eine Aldehyd-, Ketogruppe oder phenolisches Hydroxyl in Betracht. Cannabinol ist weder ein Ester noch ein Äther, da es sich nicht verseifen läßt und sich bei der Zeiselschen Methoxylbestimmung indifferent verhält. Versuche, durch Verestern alkoholisches Hydroxyl nachzuweisen, führten zu keinen eindeutigen Resultaten. Fränkel[1] hat mit reinem Cannabinol ein Acetylderivat und einen Äthyläther dargestellt, die er beide nicht kristallisiert erhielt, und aus denen er eine Hydroxylgruppe (phenolisch) ableitete. Nachprüfungen mit reinem Cannabinol zeigten, daß dasselbe zwar mit Essigsäureanhydrid reagiert. Verseifungen des ebenfalls nicht kristallinen Reaktionsproduktes führten zu Werten, die zwischen einem Mono- und Diacetylcannabinol liegen. Auch mit Phenyl- und Naphthylisocyanat sowie mit Diphenylharnstoffchlorid ist das

[1] l. c.

Cannabinol nicht in Reaktion zu bringen. Dagegen gelingt es, nach der quantitativen Methode von Zerewitinoff[1], alkoholisches Hydroxyl nachzuweisen und zwar stimmen die erhaltenen Werte sehr gut auf ein Monohydroxycannabinol. Da diese Methode als sehr zuverlässig bekannt ist, darf wohl angenommen werden, daß tatsächlich nicht mehr als ein alkoholisches Hydroxyl im Cannabinol vorhanden ist und zwar ist das Cannabinol wahrscheinlich ein tertiärer Alkohol, da seine OH-Gruppe einerseits so träge reagiert und anderseits bei der Oxydation mit Chromsäure in Eisessig weder ein Aldehyd noch ein Keton zu erhalten war. Über die Funktion des zweiten Sauerstoffatoms läßt sich heute noch nichts sicheres aussagen, sondern sich lediglich die Vermutung aussprechen, es handle sich um einen Brückensauerstoff.

Cannabinol ist ein ungesättigter Körper. Permanganataceton und Bromeisessig werden augenblicklich entfärbt. Über die Zahl der Doppelbindungen ist bisher nichts bekannt. Fränkel[2] hat schon versucht ein Bromcannabinol darzustellen. Er erhielt, in Eisessig bromiert, beim Eingießen in Wasser ein hellgelbes Pulver, das beim Aufbewahren leicht Brom abspaltete und dessen Analyse sich einem Pentabromid näherte.

Bromierungsversuche mit reinem Cannabinol haben zu keinem besseren Resultate geführt. Man erhält sehr zersetzliche Additionsprodukte, die auch in trockenem Zustande Brom und Bromwasserstoff abspalten. Ebenso labil ist auch das Chlorhydrat, welches auch nicht kristallisiert zu erhalten ist.

Zwecks Ermittlung der Anzahl der Doppelbindungen wurden Bromtitrationen ausgeführt. In Tetrachlorkohlenstoff erhält man Werte, die zwischen 4 und 6 Br liegen. H. P. Kaufmann und E. Hansen-Schmidt[3] haben eine Bromtitrationsmethode ausgearbeitet, nach welcher mit Methylalkoholbromlösung, welche durch Zusatz von Bromnatrium stabilisiert ist, titriert wird. Bestimmungen nach dieser Methode sowie mit Methylalkoholbromlösungen allein ergaben Werte, die zum Teil sehr genau einer Addition von 6 Br entsprechen. Titriert man aber gleichzeitig

[1] B. **35**, 3915 (1902); B. **47**, 2417 (1914).

[2] l. c.

[3] Arch. d. Pharmazie **263**, 32 (1925).

den entstandenen Bromwasserstoff, so lassen sich ungefähr 2 Br als solcher bestimmen. Dementsprechend wären also nur 2 Br addiert und 4 weitere substituiert worden, das heißt, das Cannabinol würde nur eine Doppelbindung enthalten. Dafür spricht zunächst auch, daß es bei der katalytischen Hydrierung nur gelingt, 2 Wasserstoffatome zu addieren, dagegen jedoch einerseits, daß dieses Hydrierungsprodukt immer noch stark ungesättigt ist und anderseits die Molekularrefraktion.

Für $M = 302$, $n = 1{,}543$ und $d = 1{,}0399$ erhält man:

$$MR = 91{,}53.$$

Für die Formel $C_{20}H_{30}O_2$, in welcher ein Hydroxyl- und ein Äthersauerstoff angenommen werden, berechnet sich

$$\begin{aligned} MR: \quad & |\overline{\overline{1}} = 86{,}27, \\ & |\overline{\overline{2}} = 88{,}06, \\ & |\overline{\overline{3}} = 89{,}73, \\ & |\overline{\overline{4}} = 91{,}44; \end{aligned}$$

wenn zwei Hydroxylgruppen angenommen werden:

$$\begin{aligned} MR: \quad & |\overline{\overline{1}} = 86{,}14, \\ & |\overline{\overline{2}} = 87{,}87, \\ & |\overline{\overline{3}} = 89{,}61, \\ & |\overline{\overline{4}} = 91{,}34. \end{aligned}$$

Wie ersichtlich, stimmen die für vier Doppelbindungen errechneten Werte recht gut mit dem gefundenen überein. Diese Zahl von Äthylenbindungen ist indessen deshalb höchst unwahrscheinlich, weil bei den Bromtitrationen Werte erhalten werden, die sehr gut auf drei Doppelbindungen stimmen. Nun ist bekannt, daß Exaltationen in der Molekularrefraktion auftreten können bei konjugierten Doppelbindungen[1]. Nimmt man im Cannabinol drei Doppelbindungen an, von welchen zwei konjugiert sind, so läßt sich diese Exaltation einigermaßen in Einklang bringen mit dem Resultat der Bromtitration. Entweder addiert dann nur eine Doppelbindung Brom und die anderen 4 Br werden verbraucht durch Substitution, oder aber es werden zunächst alle Doppelbindungen mit Brom abgesättigt und es tritt dann sekundär nach intramolekularen Umlagerungen Abspaltung von Bromwasserstoff

[1] S. Nernst, Theoretische Chemie, 9.—15. Aufl., p. 366.

ein. Für das Vorliegen von zwei konjugierten Doppelbindungen sprechen auf jeden Fall auch, wie weiter unten ersichtlich, die bei der Hydrierung und Ozonisierung erhaltenen Resultate.

Das Cannabinol als stark ungesättigte Verbindung ist sehr empfindlich gegen den Einfluß von Licht und Luft und färbt sich, diesen ausgesetzt, rasch braun. Durch katalytische Hydrierung mit Wasserstoff wurde versucht, zu einem stabileren Körper zu gelangen, wobei gleichzeitig weiterer Aufschluß über die Zahl der Doppelbindungen erhofft wurde. Versuche mit Nickelkatalysator bei gewöhnlichem Druck schlugen fehl, dagegen läßt sich mit Platin glatt Wasserstoff anlagern. Derselbe Erfolg konnte auch erzielt werden mit Nickel unter höherem Druck, während merkwürdigerweise mit Platin unter Druck eine nennenswerte Hydrierung nicht stattfand. In sämtlichen positiv verlaufenen Versuchen wurden stets zwei Wasserstoffatome angelagert. Das so erhaltene Dihydrocannabinol gleicht in Farbe und Konsistenz dem Cannabinol durchaus, es unterscheidet sich jedoch von diesem durch den niedrigeren Siedepunkt und die stark verminderte Linksdrehung. Es entfärbt ebenso glatt Kaliumpermanganat und Brom und bildet ein Ozonid, woraus hervorgeht, daß das Dihydrocannabinol ebenfalls noch ungesättigt ist. Bei der Bromtitration erhält man Werte, die zum Teil ungefähr zwei Doppelbindungen entsprechen. Eine weitere katalytische Hydrierung war indessen in keiner Weise zu erzielen. Diese Resultate scheinen eine weitere Stütze für die schon erwähnte Annahme zu sein, daß im Cannabinol drei Doppelbindungen vorliegen, von welchen zwei konjugiert sind. Bei der katalytischen Hydrierung würde dann nur die dritte, nicht konjugierte abgesättigt, während die beiden anderen nicht angegriffen werden. Es ließe sich dabei daran denken, daß sie möglicherweise in zyklischer Bindung vorliegen. Es gelang nicht, kristallisierte Derivate des Dihydrocannabinols zu erhalten. Eine quantitative Bestimmung der Hydroxylgruppen nach Zerewitinoff ergab in Übereinstimmung mit dem Cannabinol, daß eine solche vorliegt. Interessant ist, daß das Dihydrocannabinol bei der Prüfung am Hund sich als ungefähr gleich wirksam erweist wie das Cannabinol selbst.

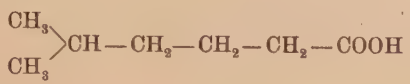
Ausgehend von der Annahme, daß im Cannabinol ein Diterpen vorliege, wurde versucht, dasselbe mit Schwefel zu dehydrieren. Vesterberg[1] hat erstmals die Dehydrierung eines Polyterpens mit Schwefel bei der Abietinsäure durchgeführt und in den letzten Jahren ist diese Methode von Ruzicka[2] bei Sesquiterpenen mit großem Erfolg verwendet worden. Sowohl mit Cannabinol als mit Dihydrocannabinol führten indessen diese Dehydrierungen zu keinem Ziel. Obwohl zweifellos eine Reaktion stattfindet, indem sich reichlich H_2S entwickelt, erhält man auch bei weitgehender Variation in der Erhitzungsdauer und der Temperaturhöhe stets als Hauptreaktionsprodukt harzige, dunkelgefärbte, nicht destillierbare Massen, die nicht mit Pikrinsäure reagieren.

Ebensowenig gelingt es, durch Zinkstaubdestillation eine Stammsubstanz des Cannabinols oder Dihydrocannabinols zu fassen. Schon Czerkis[3] hat diese Methode ohne Erfolg versucht.

Der oxydative Abbau mit Kaliumpermanganat und Ozon hat zwar sowohl beim Cannabinol als beim Dihydrocannabinol zu faßbaren Spaltprodukten geführt, leidet aber sehr unter der großen Neigung der Ausgangsmaterialien zur Verharzung. Die Ausbeuten an analysenreinen Oxydationsprodukten sind so gering, daß es der Verarbeitung größerer Mengen der kostbaren Materialien bedürfte, um sie alle sicher charakterisieren zu können. Dazu kommt, daß es sich teilweise um homologe Glieder der gesättigten Fettsäuren mit 6—9 C-Atomen handelt, die schwer zu trennen sind und wobei erst noch zwischen zahlreichen Isomeren zu unterscheiden ist. Aus diesen Gründen können mit einer Ausnahme die gefundenen einbasischen gesättigten Fettsäuren nur mit allem Vorbehalt genannt werden. Bei der Permanganatoxydation in wasserfreiem neutralem Aceton erhielt man aus Cannabinol reichlich Kohlensäure, wenig Capronsäure, Önanthsäure und Spuren von Buttersäure, Essigsäure und Ameisensäure, aus Dihydrocannabinol außerdem Caprylsäure. Ameisensäure und Essigsäure können einer geringen Zersetzung des Acetons entstammen. Von den höheren Fettsäuren kann

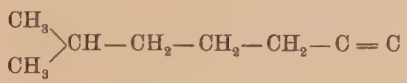
[1] B. **36**, 4200 (1903).
[2] Helv. chim act. **7**, 458 (1924).
[3] l. c.

infolge der kleinen Ausbeuten, nicht gesagt werden, ob es sich um die normalen oder um isomere handelt. Die Ozonisierung ergab beim Cannabinol eine optisch inaktive Capronsäure, Isoamylessigsäure, Buttersäure und Oxalsäure, beim Dihydrocannabinol Buttersäure, eine Önanthsäure und Oxalsäure. Einzig die Isoamylessigsäure

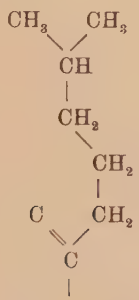


konnte sicher nachgewiesen werden.

Diese Resultate erlauben natürlich noch keine Rückschlüsse auf die Konstitution des Cannabinols. Es läßt sich vorläufig lediglich sagen, daß in demselben eine längere Seitenkette



oder



vorliegen muß, die in ihrer Struktur auf die Terpennatur des Cannabinols hindeuten könnte, indem sie die bei den Terpenen häufige endständige Isopropylgruppe aufweist. Von Interesse ist das Entstehen von Kohlensäure bei der Permanganatoxydation, von Oxalsäure bei der Ozonisierung, und zwar in beiden Fällen sowohl beim Cannabinol als beim Dihydrocannabinol. Es scheint eine weitere Stütze zu sein für die Annahme einer konjugierten Doppelbindung in beiden Körpern. Bei der Permanganatoxydation würden die zwischen den beiden Doppelbindungen liegenden Kohlenstoffatome = C — C = zu Kohlensäure, bei der Ozonisierung zu Oxalsäure oxydiert.

Experimenteller Teil.

I. Physikalische und chemische Konstanten des Cannabinols.

Konsistenz und Farbe: Das Cannibol stellt eine hellgelbe, im auffallenden und durchfallenden Licht klare und durchsichtige Masse dar, die bei Zimmertemperatur harzig klebrige Konsistenz besitzt. Der Körper ist derartig zähflüssig, daß er bei gewöhnlicher Temperatur erst nach Tagen die Form des Aufbewahrungsgefäßes annimmt. Auf dem Wasserbad erwärmt, wird er sirupös dickflüssig und läßt sich in diesem Zustand bei Wägungen bequem handhaben. Beim Abkühlen auf -80° erstarrt die Masse glasig und wird von zahlreichen Sprüngen durchsetzt. Das Cannabinol wird durch den Luftsauerstoff sehr leicht oxydiert. Schon nach 24 Stunden färbt sich die oberste Schicht braun. Die Substanz wurde deshalb in zugeschmolzenen Ampullen unter Stickstoff aufbewahrt.

Geruch und Geschmack: Der Geruch ist wenig charakteristisch, beim Erwärmen harzartig; der Geschmack erst nach einiger Zeit im Gaumen kühlend und anhaltend schwach bitter.

Löslichkeitsverhältnisse: In Wasser und den meisten anorganischen Lösungsmitteln ist Cannabinol unlöslich. Einzig in konzentrierter Schwefelsäure ist Cannabinol mit brauner Farbe löslich. Dagegen ist die Substanz außer in Glycerin in folgenden organischen Lösungsmitteln zu lösen: in Methylalkohol, Äthylalkohol, Amylalkohol, Äthyläther Amyläther, Petroläther, Tetrachloräthylen, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Schwefelkohlenstoff, Eisessig, Essigsäureanhydrid, Essigester, Benzol, Benzylchlorid, Pyridin, geschmolzenem Phenol und Kampfer. In sämtlichen ist Canna-

binol in jedem Verhältnis löslich. Unlöslich ist es in folgenden wässerigen Lösungen: 40 % Urethan, 40 % Na-Hippurat, 40 % Na-Formiat, 40 % Acetamid, 40 % Na-Salicylat, 40 % Harnstoff.

Spezifisches Gewicht: Die Bestimmungen wurden in einem Kölbchen von ca. 5 ccm Inhalt mit langem, engem Hals, der oben ein seitliches Ansatzrohr trug, ausgeführt. Das auf dem Wasserbad verflüssigte Cannabinol wurde durch ein fein ausgezogenes Trichterchen, dessen Hals bis auf den Boden des Kölbchens reichte, eingesogen, in dem man durch das seitliche Ansatzrohr Vakuum erzeugte. Man erwärmte das gefüllte Gefäß weitere 5 Minuten im Vakuum auf dem Wasserbad, um etwa eingeschlossene Luft zu entfernen. Nach dem Abkühlen markierte man bei 18° C den Menikus des Cannabinols am Kölbchenhals. Man wog, löste das Cannabinol heraus und füllte mit Wasser von 18° bis zur Marke.

1. $d^{18} = \frac{3{,}9590 \text{ (Gewicht des Cannabinols)}}{2{,}8083 \text{ (Gewicht desselben Volumens } H_2O)} = 1{,}0396.$

2. $d^{18} = \frac{5{,}8208}{5{,}5977} = 1{,}0398.$

3. $d^{18} = \frac{1{,}6324}{1{,}5692} = 1{,}0403.$

Der Mittelwert der drei Bestimmungen ergab $d^{18} = 1{,}0399$.

Ermittlung der Refraktion: Die Bestimmungen wurden in einem Abbéschen Refraktometer bei 18° ausgeführt. Das Instrument wurde jeweils vor und nach den Bestimmungen auf seine Richtigkeit mit destilliertem Wasser geprüft. Der Mittelwert von 20 Ablesungen ergab $1{,}543 \pm 0{,}0005$.

Über die Molekularrefraktion siehe Seite 18.

Ermittlung der spezifischen Drehung: Die Bestimmungen wurden im monochromatischen Na-Licht ausgeführt.

I. 0,1391 g Cannabinol wurden in 20,2534 g Alkohol gelöst.

Prozent in 100 g Lösung p = 0,6863.

δ bei Beobachtungstemperatur = d = 0,8245.

t = 18°. Abgelesener $\measuredangle = \alpha = -0{,}85°$. Länge des Rohrs = l = 1.

$[\alpha]_D^{18°} = -150{,}2°$.

IIa. 0,8761 g Cannabinol in 50 ccm absolutem Alkohol.
Anzahl Gramm in 100 ccm Lösung = c = 1,7522.
$t = 20°$. $1 = 1$. $\alpha = -2{,}62°$.
$[\alpha]_D^{20°} = -149{,}5°$.

IIb. Dasselbe im 2 dm-Rohr. $1 = 2$. $\alpha = -5{,}17°$.
$[\alpha]_D^{20°} = -147{,}5°$.

Elementaranalyse:

I. 6,880 mg Substanz gaben 20,045 mg CO_2 und 6,310 mg H_2O.
II. 9,620 mg Substanz gaben 27,985 mg CO_2 und 8,565 mg H_2O.

$C_{20}H_{30}O_2$.	Ber.:	C 79,40	H 10,01 %.
	I. Gef.:	C 79,49	H 10,26 %.
	II. Gef.:	C 79,34	H 9,96 %.

Die von Fränkel für Cannabinol aufgestellte Formel $C_{20}H_{30}O_2$ verlangt C 80,19; H 9,62 %.

Molekulargewichtsbestimmung:

a) nach Rast.

I. 0,0444 Cannabinol; 0,4069 Kampfer; $\Delta = 14{,}5°$.
II. 0,0268 Cannabinol; 0,2137 Kampfer; $\Delta = 16{,}5°$.
M. Berechnet für $C_{20}H_{30}O_2 = 302$.
Gefunden . . . . . = 299; 303,5.

b) Kryoskopisch nach Beckmann in Benzol:

I. Gewogene Menge Substanz = S = 0,1154.
Depression in Graden = Δ = 0,09°.
Gewicht des Lösungsmittels = L = 20,7848.
Gefunden = 308,4.

II. S = 0,0915, L = 20,8863; Δ = 0,07°.
Gefunden = 312.

Absorptionsspektrum: Untersucht wurden alkoholische Cannabinollösungen in steigender Konzentration von 0,93 %, 1,87 %, 3,75 %, 7,5 %, 15 %, 30 %, 60 %. In schwächster Konzentration zeigen sich zwei kontinuierliche Banden in Rot und

Blau, die mit steigender Konzentration wachsen und bei einem Gehalt von 60% nur noch einen kleinen Teil des Spektrums zwischen der D-Linie und Li-Linie sichtbar lassen. Durch die spektroskopischen Untersuchungen des Cannabinols hoffte man, ein für dasselbe typisches Absorptionsspektrum zu finden, um für diesen Körper einen einfachen Identitätsnachweis zu haben. Es wäre dies insofern von großer Wichtigkeit, als der Nachweis des Cannabinols in Herba cannabis indicae bisher nur möglich ist durch Isolieren desselben durch Destillation im Hochvakuum. Die für das Cannabinol charakteristischen Farbenreaktionen lassen sich mit den stark dunkelgrün gefärbten Drogenauszügen nicht ausführen und man ist deshalb genötigt, das Cannabinol rein darzustellen. Wie oben ersichtlich, ist jedoch diese Methode nicht praktisch anwendbar, da das Cannabinol kein typisches Absorptionsspektrum gibt.

Identitätsreaktionen des Cannabinols: Fränkel[1] gibt folgende charakteristische Reaktionen seines Cannabinols an: „Die Lösung in Eisessig färbt sich langsam in der Kälte, rasch in der Hitze, im auffallenden Licht betrachtet grün, im durchfallenden rot. Dieser Dichroismus ist für das Cannabinol sehr charakteristisch. Zusatz von etwas kaustischem Kali zu einer alkoholischen Lösung erzeugt eine intensiv burgunderrote Färbung, die beim Ansäuern verschwindet.“ Weiterhin bemerkt er: „Cannabinol in alkoholischer Lösung gibt mit Eisenchlorid eine rasch verschwindende blaugrüne Färbung. Mit Millonschem Reagens tritt die bekannte Reaktion beim Kochen intensiv ein.“ Die Nachprüfung dieser Reaktion ergab folgende Resultate:

In Eisessig löst sich Cannabinol ohne Farbenreaktion.

Mit Eisenchlorid tritt in alkoholischer Lösung keine Reaktion ein. Durch den negativen Ausfall dieser beiden Reaktionen unterscheidet sich das reine Cannabinol von demjenigen Fränkels.

Die von Fränkel angegebene Burgunderrot-Färbung weingeistiger Cannabinollösungen mit alkoholischer Kalilauge tritt mit dem reinen Cannabinol sehr schön ein. Sie ist gleicherweise positiv, wenn an Stelle von Ätzkali die Hydroxyde des Ammoniums, Calciums oder Baryums verwendet werden.

---

[1] l. c.

Ammoniakalisches Silbernitrat wird langsam in der Kälte, rasch beim Erwärmen reduziert.

Millonsche Base erzeugt in der Kälte einen rosa gefärbten Niederschlag, dessen Farbe beim Erwärmen in schmutzigbraun übergeht.

Cholesterinreaktionen: Eine zufällige Feststellung zeigte, daß das Cannabinol einzelne cholesterinähnliche Reaktionen gibt.

a) Nach Hesse-Salkowski. Löst man etwas Cannabinol in Chloroform und schüttelt die gelbliche Lösung mit dem gleichen Volumen Schwefelsäure, so färbt sich letztere blutrot, das Chloroform wird farblos.

b) Nach Liebermann. Werden einer Lösung von einer Spur Cannabinol in 10 Tropfen Essigsäureanhydrid unter Kühlung 1—2 Tropfen Essigsäure zugesetzt, so färbt sich die Lösung gelb.

c) Nach Hirschsohn. Beim Zusammenschmelzen einer Spur Cannabinol mit Trichloressigsäure tritt himbeerrote Färbung auf. Sehr empfindlich.

d) Nach Liebermann-Burchard. Keine Reaktion.

e) Mit einer alkoholischen Digitoninlösung entsteht keine Fällung.

f) Nach Lifschütz. Die Reaktion läßt sich nicht ausführen, da die essigsaure Cannabinollösung beim Erwärmen schon tief dunkelbraun wird.

II. Die Ermittlung der Funktion des Sauerstoffs.

Im Molekül des Cannabinols sind zwei Atome Sauerstoff enthalten. Es erschien zunächst das Naheliegendste, die Funktion dieser beiden O-Atome klarzulegen.

1. Verseifungsversuch.

Um zu untersuchen, ob das Cannabinol ein Ester sei, führte man nachfolgenden Verseifungsversuch aus:

1. 0,5324 g Cannabinol im ca. 10fachem Volumen Alkohol gelöst und mit 20 ccm alkoholischem $^1/_2$ n-KOH versetzt, wurden

1 Stunde auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Zur Rücktitration wurden 20 ccm $^1/_2$ n-H_2SO_4 verbraucht.

2. 0,2466 g Cannabinol in wenig Alkohol gelöst und mit 10 ccm $^1/_2$ n-KOH 3 Stunden auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt, verbrauchten 10 ccm $^1/_2$ n-H_2SO_4 zur Rücktitration.

Wie schon Fränkel[1] festgestellt hat und wir bestätigen konnten, ist es eine für das Cannabinol charakteristische Reaktion, daß sich dasselbe in alkoholischer KOH mit tiefvioletter Farbe auflöst. Diese Färbung macht es unmöglich, einen Farbindikatoren wie Phenolphthalein bei der Titration zu verwenden. Indessen läßt sie sich insofern als Eigenindikator gebrauchen, als gegen den Neutralisierungspunkt hin die Violettfärbung langsam verblaßt und in Gelb übergeht. Da dieser Übergang jedoch nicht scharf ist, muß mit Hilfe von Phenolphthaleinpapier der genaue Neutralpunkt festgestellt werden.

2. Prüfung auf Carbonylsauerstoff.

Fränkel bemerkt in seiner Arbeit, daß ein Sauerstoff wahrscheinlich einer Aldehydgruppe angehört. Er schließt dies aus der Fähigkeit des Cannabinols, ammoniakalische $AgNO_3$- und Kupfermannitlösung zu reduzieren.

Auch wir konnten diese Reduktion von ammoniakalischer Silbernitratlösung beobachten. Dagegen veränderte unser Cannabinol Kupfermannitlösung nicht.

Das positive Ausfallen dieser einzigen Reaktion erschien indessen für die Aldehydnatur noch nicht beweisend, weshalb weitere Prüfungen darauf ausgeführt wurden.

$^1/_2$ ccm Fehlingsche Lösung mit 2 ccm Wasser verdünnt und $^1/_2$ ccm 10%ige alkoholische Cannabinollösung wurden für sich erhitzt und heiß zusammengegossen. Die Flüssigkeit trübt sich milchig durch das ausfallende Cannabinol. Selbst nach 3 Minuten langem Erhitzen zum Sieden findet keine Reduktion statt. In derselben Weise und mit demselben Resultat wurde Kupfermannitlösung verwendet.

---

[1] l. c.

Auch die für Aldehyde typische Färbung mit fuchsinschwefliger Säure konnten wir nicht beobachten. Zu 3 ccm 5%iger alkoholischer Cannabinollösung wurden 2 Tropfen Schiffsches Reagens gegeben. Nach Verlauf einer Stunde war die Lösung noch vollkommen farblos.

Negativ verlief auch ein Versuch mit Metaphenylendiamin-HCl-Lösung. 0,1 g Cannabinol wurde in 3 ccm Alkohol gelöst und dazu 1 ccm 1%ige alkoholische Metaphenylendiaminlösung gegeben. Das Gemisch opalisierte sehr schwach. Auch nach 2 stündigem Stehen konnte keine grüne Fluoreszenz wahrgenommen werden.

Die Reaktion von Bittò[1] mit Nitroprussidnatrium und Alkali ist wegen der violetten Färbung des Cannabinols in alkalischer Lösung nicht verwendbar.

Es gelang auch nicht, eine Carbonylgruppe mit Phenylhydrazin-HCl zu charakterisieren. 0,3 g Cannabinol wurden in 3 ccm Alkohol gelöst und dazu eine Lösung von 0,2 g Phenylhydrazinchlorhydrat und 0,25 g kristallisiertem Na-Acetat in 2 ccm Wasser gegeben. Zur völligen Lösung wurde tropfenweise Alkohol zugesetzt. Das Gemisch wurde 5 Minuten auf dem Wasserbad erwärmt und beiseite gestellt. Auch nach 6 tägigem Stehen bildete sich keine kristallische Fällung, noch ließ sich eine ölige Abscheidung wahrnehmen.

Ein zweiter Versuch wurde mit frisch im Vakuum destillierter Phenylhydrazinbase angesetzt. In einem engen Reagenzgläschen wurden 3 Tropfen Cannabinol in 3 Tropfen Eisessig gelöst und mit 3 Tropfen Base versetzt. Das Gemisch ließ man in der Kälte stehen. Auch nach Verlauf von 8 Tagen bildeten sich keine Kristalle.

Ein Oxim ließ sich ebenfalls nicht herstellen. 0,25 g Cannabinol wurden in 5 ccm Alkohol gelöst und zu einer Lösung von 0,1 g Hydroxylaminchlorhydrat und 0,1 g kristallisiertem Na-Acetat in 2 ccm Wasser gegeben. Am Rückflußkühler wurde das Gemisch während $1^1/_2$ Stunden auf dem Wasserbad erhitzt und nach dem Erkalten in einen Scheidetrichter mit dem ca. 10fachen Volumen

[1] Rosenthaler, Nachweis organischer Verbindungen, Stuttgart 1923, S. 121.

H_2O gegossen. Darauf wurde mit Äther ausgeschüttelt, der Äther gereinigt, über $CaCl_2$ getrocknet und abgedampft. Es hinterblieb unverändertes Cannabinol.

Des weitern versuchte man ein Semicarbazon darzustellen. 0,5 g Cannabinol wurden in 5 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 0,2 g Semicarbazidchlorhydrat und 0,2 g kristallisiertem Kaliumacetat in 2 ccm Wasser versetzt. Bis zur völligen Lösung gab man Wasser tropfenweise zu. Auch nach drei Wochen langem Stehen bildete sich kein Carbazon.

Mit Thiosemicarbazid verliefen entsprechende Versuche ebenfalls resultatlos. 0,5 g Cannabinol wurden in 5 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 0,15 g Thiosemicarbazid in 3 ccm Wasser versetzt. Man ließ einen Tag stehen und engte darauf die Lösung auf dem Wasserbad ein. Nach dem Verdampfen des Alkohols erfolgte eine ölige Ausscheidung, die mit Äther ausgeschüttelt wurde. Aus dem gereinigten und getrockneten Äther blieb eine in Farbe und Konsistenz dem Cannabinol gleiche Masse zurück.

3. Prüfung auf phenolisches Hydroxyl.

Das eine der beiden Sauerstoffatome des Cannabinols soll nach Fränkel phenolischen Charakter besitzen. Er stützt diese Annahme auf der Beobachtung, daß Cannabinollösungen mit Eisenchlorid und mit Millonschem Reagens Farbenreaktionen geben.

Die Reaktion mit Eisenchlorid tritt jedoch, wie auf Seite 25 schon gezeigt worden ist, mit reinem Cannabinol nicht ein. Da das Cannabinol auch in Laugen vollkommen unlöslich ist, erscheint es von vornherein wenig wahrscheinlich, daß es sich um ein Phenol handelt. Zur weiteren Prüfung auf eine phenolische OH-Gruppe wurde noch die Liebermannsche Nitroso-Reaktion[1] auf Phenole nach der Modifikation von Eykmann ausgeführt. Man mischte 1 ccm 5 %iger alkoholischer Cannabinol-Lösung mit 1 ccm Äthylnitrit (Spiritus aetheris nitrosi). Hierbei färbte sich die Lösung braun. Das Gemisch unterschichtete man mit 2 ccm konzentrierter Schwefelsäure. An der Trennungszone

[1] Rosenthaler, Nachweis organischer Verbindungen, Stuttgart 1923, S. 241.

entstand eine braune Trübung, jedoch keine charakteristische Färbung.

Die von Fränkel erwähnte, in einer alkoholischen Cannabinollösung durch Millons Reagens entstehende hellrote Fällung tritt auch mit reinem Cannabinol ein. Aus dieser Reaktion allein kann wohl beim durchwegs negativen Ausfall der andern erwähnten Phenolreaktionen nicht auf den Phenolcharakter des Cannabinols geschlossen werden.

4. Prüfung auf alkoholisches Hydroxyl.

a) Acetylierung. 1,0 g Cannabinol und 1,0 g wasserfreies Na-Acetat und 10,0 g Essigsäureanhydrid wurden 1 Stunde auf dem Drahtnetz am Rückflußkühler erhitzt. Die acetylierte gelbe Lösung wurde in Wasser eingegossen, unter häufigem Umrühren einen Tag stehen gelassen und im Scheidetrichter mit Sodalösung und Äther ausgeschüttelt. Den Äther wusch man mehrmals bis zur neutralen Reaktion mit Wasser, trocknete über $CaCl_2$ und dampfte im Vakuum ab. Der Rückstand besaß dieselbe Konsistenz wie das Ausgangsmaterial, zeigte indessen eine etwas dunklere Farbe. Daß derselbe jedoch kein unverändertes Cannabinol darstellt, zeigt folgender Versuch.

0,2060 g Acetylcannabinol wurden in 10 ccm Alkohol gelöst und mit 20 ccm alkoholischem $^1/_2$ n-KOH $1^1/_2$ Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Zur Rücktitration wurden 18,00 ccm $^1/_2$ n-H_2SO_4 verbraucht, zur Verseifung also 2,00 ccm $^1/_2$ n-KOH = 0,0561 g KOH.

Berechnet für Monoacetylcannabinol von der Formel $C_{20}H_{29}O(CH_3COO)_2$ = 0,0336 g KOH.

Berechnet für Diacetylcannabinol von der Formel $C_{20}H_{28}(CH_3COO)_2$ = 0,0599 g KOH.

Da auch ein Kontrollversuch weder auf Mono-, noch auf Diacetylcannabinol stimmende Werte ergab, wurde in der Annahme, die Acetylierung sei nicht vollständig gewesen, ein neuer Veresterungsversuch unternommen.

5,0 g Cannabinol und 5,0 g wasserfreies Na-Acetat und 50,0 g Essigsäureanhydrid wurden 8 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt.

Das Gemisch wurde in gleicher Weise aufgearbeitet wie im ersten Acetylierungsversuch. Das gereinigte Reaktionsprodukt besaß dieselbe Konsistenz und sah gleich aus wie dieses.

1. 0,6875 g Acetylcannabinol wurden in 15 ccm Alkohol gelöst und 48 Stunden mit 15 ccm $^1/_2$ n-KOH bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Zur Rücktitratton wurden 11,75 ccm $^1/_2$ n-H_2SO_4 verbraucht, zur Verseifung also 3,25 ccm $^1/_2$ n-KOH = 0,0913 g KOH.

Berechnet für Monoacetylcannabinol . . . . . 0,1121 g KOH.
Berechnet für Diacetylcannabinol . . . . . 0,1998 g KOH.

Da bei dieser kalten Verseifung der Ester nicht quantitativ verseift zu werden schien, wurden mit derselben Substanz nachfolgende Versuche heißer Verseifung durchgeführt.

2. 1,2347 g Acetylcannabinol wurden in 25 ccm Alkohol gelöst und 1 Stunde mit 25 ccm $^1/_2$ n-KOH am Rückflußkühler erhitzt. Zur Rücktitration wurden 16 ccm $^1/_2$ n-H_2SO_4 verbraucht, zur Verseifung also 8,10 ccm $^1/_2$ n-KOH = 0,2279 KOH.

Berechnet für Monoacetylcannabinol . . . . . 0,1969 g KOH.
Berechnet für Diacetylcannabinol . . . . . 0,3507 g KOH.

3. 0,3968 g Acetylcannabinol in 10 ccm Alkohol gelöst mit 10 ccm $^1/_2$ n-KOH 1 Stunde am Rückflußkühler erhitzt, verbrauchten zur Rücktitration 7,15 ccm $^1/_2$ n-H_2SO_4, zur Verseifung also 2,85 ccm $^1/_2$ n-KOH = 0,0800 g KOH.

Berechnet für Monoacetylcannabinol . . . . . 0,0647 g KOH.
Berechnet für Diacetylcannabinol . . . . . 0,1153 g KOH.

Wie ersichtlich, zeigen diese Verseifungen Werte, die zwischen einer und zwei Acetylgruppen liegen. Da es auch nicht gelang, das erhaltene Acetylderivat zur Kristallisation zu bringen, indem dasselbe in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich ist und als schmierige Harzmasse zurückbleibt, wurden diese Versuche abgebrochen.

b) Benzoylierung. 0,5 g Cannabinol löste man in der ca. 10fachen Menge Pyridin und fügte 0,5 g Benzoylchlorid unter Abkühlung tropfenweise hinzu. Darauf wurde 4 Stunden auf dem Wasserbade am Rückflußkühler erhitzt. Das abgekühlte

Reaktionsgemisch versetzte man in einem Scheidetrichter mit 5%iger Schwefelsäure bis zur schwach sauren Reaktion und schüttelte das milchig ausgefallene Benzoylcannabinol in Äther über. Der Äther wurde mit 5%iger Sodalösung gewaschen, über Calciumchlorid getrocknet und im Vakuum abdestilliert. Es blieb eine braungelbe Masse zurück, die wie Cannabinol in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich war. Kristallisationsversuche scheiterten. Es blieben immer nur harzige Tropfen zurück.

Ebensowenig Erfolg hatte ein zweiter Versuch, Cannabinol in Benzoylchlorid direkt zu benzoylieren.

2,5 g Cannabinol wurde in 25,0 g Benzoylchlorid gelöst und am Rückflußkühler 2 Stunden lang erhitzt. Cannabinol löste sich mit gelber Farbe im Säurechlorid. Beim Erhitzen färbte sich die Lösung dunkelgrün. Nach dem Erkalten goß man das Reaktionsgemisch in die ca. 20fache Menge Wasser. Das gefällte Benzoylcannabinol wurde ausgeäthert, der Äther bis zur neutralen Reaktion gewaschen, getrocknet und abgedampft. Es hinterblieb eine zähe Masse von noch dunklerer Färbung als das Benzoylcannabinol aus der Pyridinbenzoylierung. Wie jenes war es auch nicht zum Kristallisieren zu bringen.

Das wenig einladende Aussehen der Benzoylierungsprodukte ließ von einer weiteren Untersuchung derselben absehen.

c) Veresterung mit Phtalsäureanhydrid. 3,5 g Cannabinol und 3,5 g Phtalsäureanhydrid wurden 5 Stunden im Ölbad von 120—150° am Rückflußkühler erhitzt. Die zusammengeschmolzene Masse goß man in eine Schale aus und ließ erkalten. Den entstandenen zähen Kuchen zerkleinerte man grob und zog mit gesättigter, kalter Sodalösung aus. Mit Äther versuchte man darauf veresterte sodalösliche Anteile von nicht veresterten sodaunlöslichen zu trennen.

Die Sodalösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure schwach sauer gemacht und aufs neue ausgeäthert, um einen eventuell gebildeten sauren Phtalsäureester zu isolieren. Aus dem trockenen Äther erhielt man einen gelblich gefärbten kristallinischen Rückstand, löslich in Alkohol und Aceton, unlöslich in Ligroin und Benzol, umkristallisiert aus 90%igem Alkohol erwiesen sich die

unter dem Mikroskop betrachteten rhombischen Blättchen als bei 213° schmelzende Phtalsäure.

Das Cannabinol fand sich unverändert im ersten Ätherauszug wieder.

Da die Bemühungen, einen Ester des Cannabinols darzustellen, zu keinem Ziele geführt hatten, versuchte man, dasselbe durch Phenyl- und Naphtylisocyanat oder Diphenylharnstoffchlorid in ein kristallisiertes Derivat überzuführen.

1. 0,5 g Cannabinol wurden in 0,5 g Phenylisocyanat gelöst. Die braune Lösung erhitzte man in einem kleinen Reagenzgläschen in einem Paraffinbad bei ca. 200° zum Sieden und erwärmte darauf weitere 2 Stunden am Rückflußkühler auf dem Wasserbad zur Vollendung der Reaktion. Um Feuchtigkeit auszuschließen, schaltete man dem Rückflußkühler ein Chlorcalciumrohr vor. Beim Erkalten blieb die Lösung zähflüssig und erstarrte nicht kristallinisch. Ein Tropfen des Reaktionsgemisches löst sich in absolutem Äther und scheidet sich beim Verdunsten des Lösungsmittels im Exsikkator wieder harzig aus. Ebenso löslich ist die Flüssigkeit in wasserfreiem Benzol und absolutem Alkohol. Im Vakuum durch Destillation getrennt, geht Phenylisocyanat über und unverändertes Cannabinol bleibt zurück.

   Gleich verliefen Versuche, in welchen je 3 und 6 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt wurde.

2. Auch mit α-Naphtylisocyanat reagiert Cannabinol nicht. 1,5 g Cannabinol löste man in 1,5 g α-Naphtylisocyanat und erwärmte die gelbe Lösung 15 Minuten am Rückflußkühler auf dem Wasserbad. Andere Versuche mit gleichen Lösungen erhitzte man je 4 und 5 Stunden auf dem Wasserbad und in einem Fall eine halbe Stunde auf ca. 175° im Paraffinbad.

   Es bildeten sich überall beim Erkalten kleinere und größere Mengen von kristallinischen Ausscheidungen, die sich bei näherer Untersuchung als Dinaphtylharnstoff erwiesen.

   Ein kristallisierter Cannabinolnaphtylcarbaminsäureester war nicht zu fassen.

3a. 0,5 g Cannabinol und 0,3 g Diphenylharnstoffchlorid wurden in 5 ccm Äther gelöst. Die Lösung wurde 5 Minuten

lang am Rückflußkühler auf dem Wasserbad erwärmt. Nach zweitägigem Stehen hatten sich keine Kristalle gebildet.

3b. 1,0 g Cannabinol und 1,0 g Diphenylharnstoffchlorid wurden in 3 ccm Pyridin gelöst und eine Stunde auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Die noch warme Lösung wurde in heißes Wasser gegossen. Es fiel ein milchiger Niederschlag aus, der sich als unverändertes Cannabinol erwies.

Quantitative Bestimmung der Hydroxylgruppen nach Zerewitinoff und Tschugaeff[1].

Die Bestimmungen wurden in dem in der Literatur beschriebenen Apparat in der Weise durchgeführt, daß man die Substanz in einem kleinen offenen Wägeglas abwog und dieses in das Reaktionsgefäß einführte. Sodann wurden 15 ccm frisch über Natrium destillierter Amyläther durch einen Trichter nachgegeben, das Gefäß verschlossen und unter gelindem Umschwenken die Substanz gelöst. Dann öffnete man nochmals rasch und gab ca. 5 ccm frisch bereitete amylätherische Lösung von Magnesiumäthyljodid in die seitlich angeblasene Kugel. Man stellte nun den Apparat zusammen und achtete auf gute Dichtung. Das Reaktionsgefäß hielt man 10 Minuten in einem Wasserbad von Zimmertemperatur, um konstante Temperatur zu erzielen. Um Atmosphärendruck im Apparat herzustellen, lüftete man kurz den Zweiweghahn der Bürette. Dann ließ man die Grignardsche Lösung zur Cannabinollösung fließen, schüttelte stark um und stellte dann aufs neue 5 Minuten ins Wasserbad. Mit dem Volumen wurde auch die Temperatur des Gases und der Barometerstand notiert.

1. 0,3612 g Cannabinol, $t = 18°$.

$$\frac{\text{Vol. } 18°}{737 \text{ mm}} = 24{,}75 \text{ ccm}, \quad \frac{\text{Vol. } 0°}{760 \text{ mm}} = 22{,}50 \text{ ccm}.$$

$$\text{Prozent OH} = 0{,}0764 \times \frac{22{,}50}{0{,}3612} = 4{,}76\ \%.$$

Berechnet für eine Hydroxylgruppe = 5,63 %.

[1] l. c.

2. 0,1285 g Cannabinol, t = 18°.

$\frac{\text{Vol. } 18^\circ}{737 \text{ mm}} = 9{,}5 \text{ ccm}, \quad \frac{\text{Vol. } 0^\circ}{760 \text{ mm}} = 8{,}65 \text{ ccm}.$

Prozent OH = 5,14 %.

Berechnet für eine Hydroxylgruppe = 5,63 %.

3. 0,0687 g Cannabinol, t = 18°.

$\frac{\text{Vol. } 18^\circ}{743 \text{ mm}} = 5{,}25 \text{ ccm}, \quad \frac{\text{Vol. } 0^\circ}{760 \text{ mm}} = 4{,}81 \text{ ccm}.$

Prozent OH = 5,35 %.

Berechnet für eine Hydroxylgruppe = 5,63 %.

Nachdem die quantitativen Bestimmungen der Hydroxylgruppen nach Tschugaeff und Zerewitinoff ergeben hatten, daß von den beiden Sauerstoffatomen des Cannabinols nur eine als Hydroxylsauerstoff vorliege, wurde schließlich noch eine

Methoxylbestimmung nach Zeisel

ausgeführt. 0,2419 g Cannabinol löste man in 3 ccm Essigsäureanhydrid und versetzte diese Lösung im Kochkölbchen mit 10 ccm frisch über Phosphor destillierter Jodwasserstoffsäure vom spezifischen Gewicht 1,72 und erhitzte im Glycerinbad 3 Stunden lang auf 125—130°. In der mit alkoholischer Silbernitratlösung beschickten Vorlage hatten sich gegen das Ende des Erhitzens einige schwarze Flöckchen, jedoch kein Silberjodid ausgeschieden.

Das Cannabinol enthält demnach keine Methoxylgruppe.

III. Untersuchung auf doppelte Bindungen.

Die leichte Zersetzlichkeit des Cannabinols ließ es wahrscheinlich erscheinen, daß es sich um eine ungesättigte Verbindung handelt.

Eine 5 %ige Lösung von Cannabinol in wasserfreiem Aceton entfärbt momentan Permanganat in Acetonlösung, auch wird, selbst bei der Temperatur eines verdampfenden Kohlensäureschnee-

nicht kristallinisch zu erhalten war. Beim Aufbewahren im Exsikkator färbte sich die Substanz allmählich wieder rot unter Abspaltung von Salzsäuregas.

3. Quantitative Bestimmung der Doppelbindung durch Bromtitration.

Zur quantitativen Bestimmung der Doppelbindung wurden Bromtitrationen ausgeführt nnd zwar nach der üblichen Methode in Tetrachlorkohlenstoff und nach H. P. Kaufmann in Methylalkohol.

a) Titrationen in Tetrachlorkohlenstoff.

1. 1,1172 g Cannabinol, in 15 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst, verbrauchten unter Eiskühlung 167 ccm $^1/_{10}$ n-Bromlösung in Tetrachlorkohlenstoff, was 1,334 g Brom entspricht.

Berechnet für 4 Atome Brom 1,182 g; für 6 Atome Brom 1,774 g.

2. 0,8532 g Cannabinol verbrauchten unter gleichen Bedingungen 141 ccm $^1/_{10}$ n-Bromlösung, was 1,127 g Brom entspricht.

Bereehnet für 4 Atome Brom 0,903 g; für 6 Atome Brom 1,355 g.

Als Indikator verwendete man feuchtes Kaliumjodidstärkekleisterpapier. Die Farbe der Lösung wechselte beim Zusatz der Bromlösung von hellgelb in schmutzig olivegrün, rosarot und hellgelb.

b) Titration in Methylalkohol nach H. P. Kaufmann und E. Hansen-Schmidt[1].

Da die Bromtitrationen in Tetrachlorkohlenstoff kein eindeutiges Resultat ergeben hatten, wurden Titrationen in Methylalkohol nach H. P. Kaufmann ausgeführt.

Als Titrierflüssigkeit verwendete man eine $^1/_{10}$ n-Bromlösung in Methylalkohol „Kahlbaum“, die mit Natriumbromid gesättigt war. Die Bromlösung soll so nach Kaufmann stabiler bleiben und nur unbedeutende Umsetzungen von Brom und Methylalkohol erleiden. 10 ccm der frisch bereiteten Bromlösung wurden nach

[1] l. c.

24stündigem Stehen mit $^1/_{10}$ n-Na-Thiosulfat nach Zugabe von 5 ccm 10%iger Kaliumjodidlösung und einigen Tropfen Stärkelösung zurücktitriert. Die farblose Lösung versetzte man mit einem Tropfen Methylorange und verbrauchte 0,25 ccm $^1/_{10}$ n-Natronlauge zur Neutralisation des gebildeten Bromwasserstoffs. Bei den folgenden Titrationen ist diese aus der Bromlösung selbst stammende Säure bei den Berechnungen schon in Abzug gebracht.

Die Substanz löste man in 10 ccm Chloroform und fügte solange $^1/_{10}$ n-Bromlösung hinzu, bis die gelbe Farbe in der Cannabinollösung bestehen blieb. Darauf setzte man der Lösung nochmals eine der schon zugesetzten Menge ungefähr gleiche Anzahl Kubikzentimeter Bromlösung hinzu, verschloß den Kolben und ließ am Licht 24 Stunden stehen. Nach dieser Zeit gab man 5 ccm einer 10%igen Kaliumjodidlösung hinzu, ließ ca. 5 Minuten stehen und titrierte sodann mit $^1/_{10}$ n-Thiosulfatlösung unter Zusatz einiger Tropfen Stärkelösung zurück. Die Stärke färbte sich hierbei braungelb. Die titrierte Lösung versetzte man mit einem Tropfen Methylorange und titrierte den entstandenen Bromwasserstoff mit $^1/_{10}$ n-Natronlauge.

1. 0,0950 g Cannabinol mit 34,65 ccm $^1/_{10}$ n-Bromlösung versetzt, verbrauchten nach 24 Stunden 14,35 ccm Thiosulfat zur Rücktitration, was einem Bromverbrauch von 20,30 ccm=0,1623 g Brom entspricht.

Berechnet für 6 Atome Brom = 0,1508 g.

Zur Neutralisation des Bromwasserstoffs verbrauchte man 7,15 ccm $^1/_{10}$ n-Natronlauge = 0,0579 g Bromwasserstoff.

Berechnet für 2 Mol. HBr = 0,0509 g; für 3 Mol. HBr. = 0,0764 g.

2. 0,1275 g Cannabinol mit 40,40 ccm $^1/_{10}$ n-Bromlösung versetzt, verbrauchten nach 24 Stunden 15,05 ccm Thiosulfat zur Rücktitration, was einem Bromverbrauch von 25,35 ccm=0,2026 g Brom entspricht.

Berechnet für 6 Atome Brom = 0,2024 g.

Zur Neutralisation des Bromwasserstoffs verbrauchte man 9,30 ccm $^1/_{10}$ n-Natronlauge = 0,0753 g Bromwasserstoff.

Berechnet für 2 Mol. HBr = 0,0683 g; für 3 Mol. HBr = 0,1025 g.

nicht kristallinisch zu erhalten war. Beim Aufbewahren im Exsikkator färbte sich die Substanz allmählich wieder rot unter Abspaltung von Salzsäuregas.

3. Quantitative Bestimmung der Doppelbindung durch Bromtitration.

Zur quantitativen Bestimmung der Doppelbindung wurden Bromtitrationen ausgeführt und zwar nach der üblichen Methode in Tetrachlorkohlenstoff und nach H. P. Kaufmann in Methylalkohol.

a) Titrationen in Tetrachlorkohlenstoff.

1. 1,1172 g Cannabinol, in 15 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst, verbrauchten unter Eiskühlung 167 ccm $^1/_{10}$ n-Bromlösung in Tetrachlorkohlenstoff, was 1,334 g Brom entspricht.

Berechnet für 4 Atome Brom 1,182 g; für 6 Atome Brom 1,774 g.

2. 0,8532 g Cannabinol verbrauchten unter gleichen Bedingungen 141 ccm $^1/_{10}$ n-Bromlösung, was 1,127 g Brom entspricht.

Bereehnet für 4 Atome Brom 0,903 g; für 6 Atome Brom 1,355 g.

Als Indikator verwendete man feuchtes Kaliumjodidstärkekleisterpapier. Die Farbe der Lösung wechselte beim Zusatz der Bromlösung von hellgelb in schmutzig olivegrün, rosarot und hellgelb.

b) Titration in Methylalkohol nach H. P. Kaufmann und E. Hansen-Schmidt[1].

Da die Bromtitrationen in Tetrachlorkohlenstoff kein eindeutiges Resultat ergeben hatten, wurden Titrationen in Methylalkohol nach H. P. Kaufmann ausgeführt.

Als Titrierflüssigkeit verwendete man eine $^1/_{10}$ n-Bromlösung in Methylalkohol „Kahlbaum“, die mit Natriumbromid gesättigt war. Die Bromlösung soll so nach Kaufmann stabiler bleiben und nur unbedeutende Umsetzungen von Brom und Methylalkohol erleiden. 10 ccm der frisch bereiteten Bromlösung wurden nach

[1] l. c.

24stündigem Stehen mit $^1/_{10}$ n-Na-Thiosulfat nach Zugabe von 5 ccm 10%iger Kaliumjodidlösung und einigen Tropfen Stärkelösung zurücktitriert. Die farblose Lösung versetzte man mit einem Tropfen Methylorange und verbrauchte 0,25 ccm $^1/_{10}$ n-Natronlauge zur Neutralisation des gebildeten Bromwasserstoffs. Bei den folgenden Titrationen ist diese aus der Bromlösung selbst stammende Säure bei den Berechnungen schon in Abzug gebracht.

Die Substanz löste man in 10 ccm Chloroform und fügte solange $^1/_{10}$ n-Bromlösung hinzu, bis die gelbe Farbe in der Cannabinollösung bestehen blieb. Darauf setzte man der Lösung nochmals eine der schon zugesetzten Menge ungefähr gleiche Anzahl Kubikzentimeter Bromlösung hinzu, verschloß den Kolben und ließ am Licht 24 Stunden stehen. Nach dieser Zeit gab man 5 ccm einer 10%igen Kaliumjodidlösung hinzu, ließ ca. 5 Minuten stehen und titrierte sodann mit $^1/_{10}$ n-Thiosulfatlösung unter Zusatz einiger Tropfen Stärkelösung zurück. Die Stärke färbte sich hierbei braungelb. Die titrierte Lösung versetzte man mit einem Tropfen Methylorange und titrierte den entstandenen Bromwasserstoff mit $^1/_{10}$ n-Natronlauge.

1. 0,0950 g Cannabinol mit 34,65 ccm $^1/_{10}$ n-Bromlösung versetzt, verbrauchten nach 24 Stunden 14,35 ccm Thiosulfat zur Rücktitration, was einem Bromverbrauch von 20,30 ccm=0,1623 g Brom entspricht.

Berechnet für 6 Atome Brom = 0,1508 g.

Zur Neutralisation des Bromwasserstoffs verbrauchte man 7,15 ccm $^1/_{10}$ n-Natronlauge = 0,0579 g Bromwasserstoff.

Berechnet für 2 Mol. HBr = 0,0509 g; für 3 Mol. HBr. = 0,0764 g.

2. 0,1275 g Cannabinol mit 40,40 ccm $^1/_{10}$ n-Bromlösung versetzt, verbrauchten nach 24 Stunden 15,05 ccm Thiosulfat zur Rücktitration, was einem Bromverbrauch von 25,35 ccm=0,2026 g Brom entspricht.

Berechnet für 6 Atome Brom = 0,2024 g.

Zur Neutralisation des Bromwasserstoffs verbrauchte man 9,30 ccm $^1/_{10}$ n-Natronlauge = 0,0753 g Bromwasserstoff.

Berechnet für 2 Mol. HBr = 0,0683 g; für 3 Mol. HBr = 0,1025 g.

Eine Versuchsreihe, die mit methylalkoholischer Bromlösung ohne die Vorsichtsmaßregel der Sättigung des Methylalkohols mit Natriumbromid ausgeführt wurde, ergab ähnliche Resultate für den Bromverbrauch. Die gefundenen Werte des Bromwasserstoffs aber blieben durchgehend ein wenig höher. Da der aus der Bromlösung gebildete Bromwasserstoff bei der Berechnung nicht in Abzug gebracht wurde (da damals eine Bestimmung des freien Bromwasserstoffs in der ursprünglichen Bromlösung unterblieb), und man nach H. P. Kaufmann annehmen muß, daß eine methylalkoholische Bromlösung sich bald weitgehend zersetzt, sind die gefundenen Werte jedenfalls durch die Azidität der Bromlösung zu hoch berechnet worden.

1. 1,1819 g Cannabinol löste man in 50 ccm Methylalkohol und gab unter Eiskühlung 60 ccm $^1/_2$ n-Bromlösung hinzu. Nach 24stündigem Stehen auf Eis titrierte man mit 47,90 $^1/_{10}$ n-Thiosulfat zurück, was einem Bromverbrauch von 2,014 g Brom entspricht.

Berechnet für 6 Atome Brom = 1,876 g.

Zur Neutralisation des Bromwasserstoffs verbrauchte man 12,65 ccm $^1/_1$ n-Natronlauge = 1,024 g Bromwasserstoff.

Berechnet für 3 Mol. HBr = 0,950 g.

2. 0,9781 g Cannabinol löste man in 50 ccm Methylalkohol und versetzte wie oben mit 50 ccm $^1/_2$ n-Bromlösung. Zur Rücktitration verbrauchte man nach 24 Stunden 52,65 ccm $^1/_{10}$ n-Thiosulfat, was einem Bromversuch von 1,577 g Brom entspricht.

Berechnet für 6 Atome Brom = 1,553 g.

Zur Neutralisation des Bromwasserstoffs verbrauchte man 9,70 ccm $^1/_1$ n-Natronlauge = 0,785 g Bromwasserstoff.

Berechnet für 3 Mol. HBr = 0,786 g.

3. 0,4448 g Cannabinol löste man in 50 ccm Methylalkohol, versetzte mit 30 ccm $^1/_2$ n-Bromlösung unter Eiskühlung und titrierte sofort mit Thiosulfatlösung zurück. Man verbrauchte 57,95 ccm $^1/_{10}$ n-Thiosulfat, was einem Bromverbrauch von 0,735 g Brom entspricht.

Berechnet für 6 Atome Brom = 0,706 g.

Zur Neutralisation verbrauchte man 5,25 ccm $^1/_1$ n-Natronlauge = 0,424 g Bromwasserstoff.

Berechnet für 3 Mol. HBr = 0,358 g.

4. 0,7586 g Cannabinol löste man in 50 ccm Methylalkohol und versetzte die Lösung bei Zimmertemperatur mit 40 ccm $^1/_2$ n-Bromlösung. Nach 24stündigem Stehen titrierte man mit 42,80 ccm $^1/_{10}$ n-Thiosulfat zurück, was einem Bromverbrauch von 1,256 g Brom entspricht.

Berechnet für 6 Atome Brom = 1,204 g.

Zur Neutralisation des Bromwasserstoffs verbrauchte man 9,00 ccm $^1/_1$ n-Natronlauge = 0,728 g Bromwasserstoff.

Berechnet für 3 Mol. HBr = 0,609 g.

IV. Katalytische Hydrierung des Cannabinols[1].

Die ungesättigte Natur des Cannabinols und dessen offenbar damit zusammenhängende Empfindlichkeit legten es nahe, zu versuchen, durch Hydrierung zu einem stabileren, gesättigten Körper zu gelangen.

1. Hydrierung unter 1,2 Atmosphären Druck.

a) Hydrierungen mit Nickel.

1. 18,0 g Cannabinol löste man in 200 g Methylalkohol und gab 5,5 g Nickelkatalysator nach Rupe[2] hinzu (= ca. 1,8 g Ni). Das Gemisch wurde in einer starkwandigen Flasche in der Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach fünfstündigem Schütteln waren erst 50 ccm H_2 angelagert. Es wurde deshalb der Versuch unterbrochen und der Katalysator abgenutscht.

Zum Filtrat wurde neuerdings 7,7 g Katalysator zugesetzt. Auch nach gelindem Erwärmen der Flüssigkeit auf 40° nahm die Substanz innerhalb 40 Minuten keinen Wasserstoff mehr auf. Es wurde daher

---

[1] Der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel möchte ich für das Zur-Verfügung-Stellen ihrer Hydrierungsanlage auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

[2] Rupe, Helv. chim. act. I, 453 (1918).

2. ein zweiter Versuch mit verdünnterer Cannabinollösung unternommen. 4,29 g Cannabinol in 215 g Methylalkohol gelöst versetzte man mit 4,3 g Nickelkatalysator. Nach 50 Minuten wurde kein Wasserstoff mehr aufgenommen. Die verbrauchten 110 ccm H_2 entsprachen kaum einem Fünftel Volumen für 1 g Mol H_2 pro Mol Cannabinol.

Die Substanz dieser beiden Hydrierungsversuche wurde nach dem Abdestillieren des Methylalkohols durch Destillation im Hochvakuum als unverändertes Cannabinol zurückgewonnen.

3. Schließlich wurde noch ein dritter Versuch unter unveränderten Konzentrationsbedingungen ausgeführt. 21,5 g Cannabinol wurden in 430 g Methylalkohol gelöst und mit 50,0 g Wasser und 15,0 g Nickelkatalysator versetzt. Anfänglich addierte die Lösung ziemlich rasch, nach 50 Minuten hörte aber die Reaktion nach Aufnahme von 220 ccm H_2 auf.

Die 5%ige Cannabinollösung verdünnte man durch weiteren Zusatz von 220 g Methylalkohol auf $3^3/_4$%. Eine wesentlich vermehrte Aufnahme von Wasserstoff fand nicht statt. Durch wiederholtes Öffnen und Schütteln der Lösung mit Luftsauerstoff suchte man den Nickelkatalysator zu aktivieren. Es gelang jeweils für kurze Zeit, doch klang die Reaktion stets schnell wieder ab. Im ganzen ließen sich zu den schon angelagerten 220 ccm weitere 225 ccm Wasserstoff addieren.

Da zur Sättigung einer Doppelbindung der angewendeten Cannabinolmenge 1400 ccm Wasserstoff nötig waren und die Lösung unter den geschilderten Bedingungen keinen Wasserstoff mehr aufnahm, hatte nur eine unvollständige Hydrierung stattgefunden.

b) Hydrierung mit Platin.

Die vorstehend partiell mit Nickel hydrierte Lösung nutschte man vom Katalysator ab, befreite das farblose Filtrat durch Destillation vom Methylalkohol, nahm den Rückstand mit Äther auf, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte ab. Die 21,5 g so erhaltenes Cannabinol löste man in 430 ccm Eissessig und versetzte mit 2 g Kaliumplatinichlorid, 10 ccm einer Impflösung [1% $K_2(PtCl_4)$] und 50 ccm Wasser. Die Reaktion wurde durch

diesen Zusatz nicht ausgelöst. Auch gelindes Erwärmen der Flüssigkeit auf 40° und weiteres Verdünnen mit 50 ccm Wasser zeitigten nicht den gewünschten Erfolg. Erst auf Zusatz von 25 ccm neuer Impflösung, 10 ccm Gummilösung als Schutzkolloid und 50 ccm Eisessig begann das Gemisch zu addieren. Nach 8 Stunden wurde kein Wasserstoff mehr aufgenommen.

Im ganzen addierte die Lösung einschließlich des bei der Hydrierung mit Nickel aufgenommenen Wasserstoffs 1800 ccm H_2. Für die Reduktion des Platins berechnet sich der Verbrauch auf 165 ccm H_2. Die 21,5 g Cannabinol verbrauchten also 1635 ccm H_2.

Berechnet für 2 H pro Mol Cannabinol = 1400 ccm.

Mit Platin geht die Anlagerung von 2 Atomen Wasserstoff sehr leicht vor sich. Die folgenden Hydrierungen ließen sich ohne Schwierigkeit durchführen.

4. 10,0 g Cannabinol löste man in 175 ccm Eisessig und gab 10,0 g Gummilösung, 15,0 g Impflösung und 2,5 g $K_2[PtCl_6]$ zu. Innerhalb 3 Stunden 10 Minuten lagerte das Gemisch 870 ccm Wasserstoff an. Zur Reduktion verbraucht das Kaliumplatinichlorid 200 ccm Wasserstoff. Für das Cannabinol bleiben also 670 ccm H_2.

Berechnet für 2 H pro Mol Cannabinol = 650 ccm H_2.

Die Reaktionsprodukte der beiden Platinhydrierungen arbeitete man auf, indem man die hydrierte Lösung vom Platin abnutschte, den größten Teil des Eisessigs im Vakuum abdampfte, mit Äther aufnahm und mit sodahaltigem Wasser bis zur neutralen Reaktion wusch. Den Äther trocknete man und dampfte ab. Das so gewonnene Hydrierungsprodukt wurde im Hochvakuum destilliert. Es ging über

3. *Hydrierung:*

1. Destillation bei 0,4—0,8 mm Druck zwischen 175—190° (Ölbad 202—215°)
2. Destillation bei 0,4 mm Druck . . . . . 175° . . . (Ölbad 200°).
3. Destillation bei 0,2—0,15 mm Druck zwischen 165—167° (Ölbad 195°).

4. *Hydrierung:*

Destillation bei 0,6 mm Druck zwischen . . 180—190° (Ölbad 215°).

eine in Konsistenz und Farbe dem Cannabinol ähnliche Masse.

Die Destillation im Hochvakuum leidet sehr unter der Zähflüssigkeit der Substanz. Es ist kaum ein Zusammenfließen des Destillates im Abflußrohr zu vermeiden. Dadurch entsteht ein

unregelmäßiges Sieden, was die Beurteilung des Siedepunktes sehr beeinträchtigt. Auch die Größe des verwendeten Destillierkolbens, die Art der Heizung, die Distanz des Abflußrohres von der Oberfläche des Heizbades beeinflussen den Siedepunkt nicht unwesentlich. Ein Kriterium von absoluter Sicherheit bietet daher die Angabe des Siedepunktes im Hochvakuum nicht.

Zwecks Gewinnung weiteren hydrierten Materials und um zu untersuchen, ob nicht eine weitere Hydrierung möglich sei, da sich herausstellte, daß das bei dieser Hydrierung erhaltene Dihydrocannabinol immer noch ungesättigte Natur besitzt, wurden noch zwei weitere derartige Hydrierungen vorgenommen.

5. 50 g Cannabinol löste man in 1000 ccm Eisessig und fügte 5.92 g Kaliumplatinichlorid, 75 ccm Wasser, 50 ccm 10%ige Gummilösung und 50 ccm Impflösung hinzu. Addiert wurden in $4^1/_2$ Stunden 4100 ccm Wasserstoff. Für die Reduktion des Platins berechnet 480 ccm H_2. Das Cannabinol verbrauchte also 3620 ccm H_2.

Berechnet für 2 H pro Mol Cannabinol = 3245 ccm H_2.

Das wie sub 4. aufgearbeitete Produkt zeigte folgenden Siedepunkt: 0.1 mm Druck 160—174° (Ölbad 185—190°).

6. Unter etwas veränderten Bedingungen hydrierte man auch 50.0 g Cannabinol in 1000 ccm Eisessig. Zu der Lösung setzte man 50 ccm Impflösung, 50 ccm 10%ige Gummilösung und 50 ccm Wasser. An Stelle von Kaliumplatinichlorid verwendete man 4 g Kaliumplatinochlorid. Bei einer Temperatur von 25° wurden in 6 Stunden 30 Minuten 4225 ccm Wasserstoff aufgenommen.

Für das Platin berechnet sich der H-Verbrauch auf 245 ccm H_2. Es bleibt für das Cannabinol 3980 ccm H_2.

Berechnet für 2 H pro Mol Cannabinol = 3245 ccm H_2.

Aufgearbeitet wurde wie sub 4. Das hydrierte Produkt ging bei 0,4 mm Druck, 180° (Ölbad 210°) über.

Da in keinem Fall mehr als eine Doppelbindung abgesättigt wurde, anderseits aber das gewonnene Dihydrocannabinol selbst in Kohlensäureschnee momentan Brom addiert, versuchte man unter Druck die Substanz vollständiger zu hydrieren.

2. Hydrierungen unter höherem Druck.

a) Hydrierung mit Nickel.

50 g Cannabinol wurden in 500 ccm Äthylalkohol gelöst und 15 g frisch bereiteter Nickelkatalysator zugegeben. Unter Druck wurde nach folgender Tabelle hydriert:

Stunden	Minuten	Temperatur	Atmosphäre
0	0	19°	21,0
0	19	41°	23,0
0	43	76°	24,6
0	58	89°	24,9
1	50	92°	23,9
2	45	99°	23,9
3	07	100°	24,7
3	32	116°	26,2
4	00	123°	28,0
4	30	126°	27,3
4	42	130°	27,5
6	30	127°	26,7

Nach 24 Stunden öffnete man bei 15° und 14,8 Atmosphären Druck.

Es wurden total ca. 4500 ccm H_2 $\frac{0°}{740\ mm}$ verbraucht. Die aufgenommene Menge H_2O entspricht also rund einer Doppelbindung, indem die angewandte Menge Cannabinol ca. 3750 ccm H_2 pro Doppelbindung verlangt.

Das vom Methylalkohol befreite Hydrierungsprodukt wurde in Äther gewaschen, getrocknet und der Destillation im Hochvakuum unterworfen. Es ging über bei

0,01 mm Druck zwischen 165—178° (Ölbad 185—192°).

Nachdem die Hydrierung mit Nickel unter verstärktem Druck im Gegensatz zu derjenigen bei 1,2 Atmosphären Druck dasselbe Resultat gegeben hatte, wie die Hydrierung mit Platin unter normalem Druck, schien eine totale Hydrierung mit Platin unter verstärktem Druck aussichtsreicher.

b) Hydrierung mit Platinmohr.

24,4 g Cannabinol in 350 ccm Alkohol gelöst, wurden mit 4,55 g Platinmohr versetzt und unter Druck wie folgt versucht zu hydrieren:

Stunden	Minuten	Temperatur	Atmosphäre
0	0	17°	24,3
0	45	50°	27,2
1	15	64°	28,9
1	35	74°	30,0
2	15	80°	30,8
5	40	84°	31,2
6	10	92°	32,8
7	30	113°	36,2
8	15	130°	40,0
9	05	128°	39,7
11	15	136°	40,0

Nach 24 Stunden wurde bei 17° und 24 Atmosphären geöffnet. Im ganzen nahm die Lösung nur ca. 300 ccm H_2 $\frac{0°}{740°}$ auf, statt wie berechnet 1800 ccm.

Merkwürdigerweise ist also die Hydrierung unter Druck mit Platinmohr weniger vollständig als die Hydrierung mit Platin unter normalem Druck. Das nach dieser mißglückten Hydrierung wieder destillierte Material ging über bei

0,05 mm Druck zwischen 189—190° (Ölbad 205°)

und dürfte im wesentlichen aus unverändertem Cannabinol bestehen.

V. Das Dihydrocannabinol.

Die im vorstehenden beschriebenen Hydrierungsversuche zeigen, soweit dieselben überhaupt zu einer Wasserstoffanlagerung geführt hatten, daß in diesen Fällen regelmäßig ziemlich genau zwei Wasserstoffatome addiert werden. Daraus kann wohl geschlossen werden, daß das entstandene Produkt ein einheitliches ist, welches als Dihydrocannabinol zu bezeichnen wäre. Darauf deutet einer-

seits der niedrigere Siedepunkt, sowie auch die bei zwei von verschiedenen Hydrierungen stammenden Substanzen festgestellte spezifische Drehung, die in beiden Fällen dieselbe, aber durchaus verschieden vom ursprünglichen Cannabinol war. Im nachstehenden sei daher das Dihydrocannabinol näher charakterisiert.

Es ist ein in Konsistenz und Farbe dem Cannabinol ähnlicher Körper. Beim Abkühlen auf —80° erstarrt es wie jenes glasig, ohne kristallinische Struktur anzunehmen. Die Löslichkeitsverhältnisse liegen gleich wie bei der Stammsubstanz. Ebenso gibt Dihydrocannabinol die burgunderrote Färbung mit Alkalien in alkoholischer Lösung, die Fällung mit Millonschem Reagens und die Reduktion von Silbernitrat. Permanganatlösung in Aceton wird vom Dihydrocannabinol entfärbt, ebenso Bromlösung in Methylalkohol selbst im Kohlensäureschnee-Acetongemisch.

Es unterscheidet sich vom Cannabinol durch seine spezifische Drehung:

Ia) 0,2019 g Dihydrocannabinol in 50 ccm absolutem Alkohol.

$c = 0{,}4038$; $t = 19°$; $l = 1$; $\alpha = -0{,}34°$. $[\alpha]_D^{19°} = -84{,}2°$.

b) $c = 0{,}4038$; $t = 19°$; $l = 2$; $\alpha = -0{,}68°$. $[\alpha]_D^{19°} = -84{,}2°$.

IIa) 0,2839 g Dihydrocannabinol in 50 ccm absolutem Alkohol.

$c = 0{,}5678$; $t = 19°$; $l = 1$; $\alpha = -0{,}48°$. $[\alpha]_D^{19°} = -84{,}5°$.

b) $c = 0{,}5678$; $t = 19°$; $l = 2$; $\alpha = -0{,}95°$ $[\alpha]_D^{19°} = -83{,}6°$.

In der Annahme im Dihydrocannabinol eine reaktionsfähigere Verbindung zu besitzen, wurde auch hier versucht dasselbe mit Phenylisocyanat, α-Naphtylisocyanat und Diphenylharnstoffchlorid in analoger Weise wie beim Cannabinol beschrieben in Reaktion zu bringen, ohne daß es indessen gelang, eine kristallisierte Verbindung zu erhalten.

Die quantitative Bestimmung der Hydroxylgruppen nach Zerewitinoff ergab folgende Werte:

1. 0,1153 g Dihydrocannabinol, $t = 18°$.

$$V\ \frac{18°}{736\ mm} = 8{,}5\ ccm, \qquad V\ \frac{0°}{760\ mm} = 7{,}72\ ccm.$$

$$\text{Prozent OH} = 0{,}0764 \times \frac{7{,}72}{0{,}1153} = 5{,}11\ \%.$$

Berechnet für eine Hydroxylgruppe = 5,59 %.

2. 0,1087 g Dihydrocannabinol, t = 18°.

$$V\frac{18^\circ}{736\text{ mm}} = 7{,}8\text{ ccm}, \qquad V\frac{0^\circ}{760\text{ mm}} = 7{,}08\text{ ccm}.$$

$$\text{Prozent OH} = 0{,}0764 \times \frac{7{,}08}{0{,}1087} = 4{,}98\,\%.$$

Berechnet für eine Hydroxylgruppe = 5,59 %.

Da, wie oben erwähnt, Dihydrocannabinol noch Brom addiert, wurde mit demselben eine Bromtitration nach Kaufmann durchgeführt.

1. 0,2225 Dihydrocannabinol mit 33,50 ccm $^1/_{10}$ n-Bromlösung versetzt verbrauchten nach 24 Stunden 16,65 ccm $^1/_{10}$ n-Thiosulfat zur Rücktitration, was einem Bromverbrauch von 16,95 ccm = 0,1355 g Brom entspricht.

Berechnet für 2 Atome Brom = 0,1170 g; für 4 Atome Brom = 0,2359 g.

Zur Neutralisation des Bromwasserstoffs verbrauchte man 7,15 ccm $^1/_{10}$ n-Natronlauge = 0,0579 g Bromwasserstoff.

Berechnet für 1 Mol. HBr = 0,0592 g.

2. 0,1236 g Dihydrocannabinol mit 34,65 ccm $^1/_{10}$ n-Bromlösung versetzt verbrauchten nach 24 Stunden 18,75 ccm $^1/_{10}$ n-Thiosulfut zur Rücktitration, was einem Bromverbrauch von 19,90 ccm = 0,1271 g Brom entspricht.

Berechnet für 2 Atome Brom = 0,0650 g; für 4 Atome Brom = 0,1302 g.

Zur Neutralisation des Bromwasserstoffs verbrauchte man 7,00 ccm $^1/_{10}$ n-Natronlauge = 0,0566 g.

Berechnet für 2 Mol. HBr = 0,0658 g.

Bei der physiologischen Prüfung des Dihydrocannabinols, die in liebenswürdiger Weise im biologischen Institute der Gesellschaft für chemische Industrie ausgeführt wurde, zeigte sich, daß dasselbe ungefähr gleich wirksam ist wie das Cannabinol selbst, indem 0,25 ccm einer 10 %igen Öllösung pro 10 kg Hund typische Haschischwirkung hervorrufen[1].

[1] Vgl. die bei Casparis, l. c., angeführten physiologischen Prüfungen des Cannabinols.

VI. Zinkstaubreduktionen.

Nachdem die Hydrierungen mit Wasserstoff zu keinem vollständig hydrierten Produkt geführt hatten, wurde versucht, durch Zinkstaubreduktion die Stammsubstanz des Cannabinols zu ermitteln, wobei sowohl das Cannabinol selbst als auch das Dihydrocannabinol der Reduktion unterworfen wurden.

1. Zinkstaubreduktion des Cannabinols.

6,0 g Cannabinol wurden mit wenig Äther flüssig gemacht und mit 60 g Zinkstaub in einer Schale innig gemischt. Den Äther verjagte man unter Rühren auf dem Wasserbad und trocknete darauf das Cannabinol-Zinkstaubgemisch einen Tag im Exsikkator. In drei je 60 cm lange Verbrennungsröhren, die an einem Ende zu einem engen Rohr ausgezogen waren, brachte man an den verjüngten Teil einen lockeren Asbestpfropfen, dann eine 5 cm lange Schicht Zinkstaub, 22 g des Cannabinol-Zinkstaubgemisches und lagerte eine 30 cm lange Schicht von mit Zinkstaub bedeckten Bimssteinstücken vor. Man brachte darauf die Röhre auf einen schräg gestellten Verbrennungsofen (am ausgezogenen Ende erhöht) und reduzierte nach der üblichen Weise im Wasserstoffstrom bei Rotglut, indem nach beendeter Reduktion sofort ein neu gefülltes Rohr eingelegt wurde. Die Reduktionsprodukte sammelten sich im vorderen, kalten, tiefer liegenden Teil der Rohre als eigentümlich, aromatisch riechende, gelbbraune, grünlich fluoreszierende Öle. Man nahm sie mit Äther auf, spülte die Röhre mit Äther ab, trocknete, dampfte ab und unterwarf den rund 3 g betragenden Rückstand der Destillation im Vakuum. Es ging über bei

I. Fraktion: 1 mm Druck bei 100—110° (Ölbad 150°)

ca. 0,5 g eines braunen, stark aromatisch riechenden, grün fluoreszierenden Öls,

II. Fraktion: 1 mm Druck bei 130—160° (Ölbad 180°)

und

III. Fraktion: 1 mm Druck 165—180° (Ölbad 195°)

je ca. 1,5 g brauner, zähflüssiger Massen, die im Abflußrohr erstarrten.

Die drei Fraktionen wurden jede für sich im Vakuum redestilliert, ohne daß Produkte von einheitlicherem Siedepunkt erhalten werden konnten. Schließlich versuchte man noch, mit gesättigter alkoholischer Pikrinsäurelösung aus denselben ein kristallisiertes Pikrat zu erhalten, was aber nicht gelang. Die schlechte Ausbeute einerseits und das wenig einladende Aussehen der Reduktionsprodukte anderseits, schienen zu wenig Aussicht zu bieten, um diese Reduktionsmethode weiter zu verfolgen, weshalb versucht wurde, ob die Zinkstaubreduktion beim Dihydrocannabinol zu besseren Resultaten führe.

2. Zinkstaubreduktion des Dihydrocannabinols.

a) Im Wasserstoffstrom: Zunächst wurde ein dem oben beschriebenen Versuch analoger angesetzt mit 7,0 g Dihydrocannabinol in 40 g Zinkstaub gemischt. Das Resultat war dasselbe wie mit reinem Cannabinol. Die Destillation der Reduktionsprodukte ergab:

I. Fraktion: 0,8 mm Druck 95—110° (Ölbad 155°)

ein braunes, stark aromatisch riechendes, grün fluoreszierendes Öl.

II. Fraktion: 0,8 mm Druck 135—175° (Ölbad 200°)

eine braune, zähflüssige Masse.

Die Destillationsprodukte färbten sich mit der Zeit dunkler. Es gelang ebenso wenig wie beim Cannabinol, zu analysenreinen Substanzen zu gelangen.

b) Reduktion im Bombenrohr: Eine zweite Reduktion führte man im Bombenrohr durch. 5,0 g Dihydrocannabinol wurden auf die angegebene Weise mit 20 g Zinkstaub innig gemischt. Das trockene Pulver brachte man in eine Einschmelzröhre, die nach der Füllung zugeschmolzen wurde. Im Bombenrohr erhitzte man gegen $3^1/_2$ Stunden auf 220—230°. Nach dem Erkalten öffnete man die Röhren, wobei starkes Entweichen von Gas stattfand. Der Inhalt wurde mit Äther aufgenommen. Nach Trocknen und Abdampfen des Äthers destillierte man den Rückstand im Hochvakuum. Es ging über bei

I. Fraktion: 0,8 mm Druck 115—125° (Paraffinbad 160°)

sehr wenig eines braunen, stark aromatisch riechenden Öles, grün fluoreszierend;

II. Fraktion: 0,8 mm Druck 130—190° (Paraffinbad 230°) ca. 1,0 g, eine braune, erstarrende Masse.

Die zweite Fraktion wurde redestilliert. Man erhielt so ein etwas heller gefärbtes Destillat, das bei

0,4 mm Druck 185° (Paraffinbad 230°)

überging. Eine Elementaranalyse des Körpers ergab:

0,1639 g Substanz gaben 0,4722 g CO_2 und 0,1490 g H_2O.

$C_{20}H_{32}O_2$. Ber.: C 78,89 H 10,60 %.
Gef.: C 78,96 H 10,22 %.

Diese Zahlen entsprechen annähernd denjenigen des Dihydrocannabinols und es scheint, daß diese Fraktion lediglich aus Ausgangsmaterial bestand.

VII. Dehydrierungsversuche mit Schwefel.

9,0 g Cannabinol und 5 g Schwefel wurden in einem weithalsigen Kölbchen geschmolzen und unter ständigem Rühren mit Rührwerk 8 Stunden bei 200° Ölbadtemperatur erhitzt, wobei starke Schwefelwasserstoffentwicklung eintrat. Man nahm in Äther auf, filtrierte vom unverbrauchten Schwefel ab, trocknete und dampfte ab. Den Rückstand unterwarf man der Destillation im Vakuum. Bei 8 mm Druck ging selbst bei 250° Paraffinbad nur äußerst wenig eines grünlich gefärbten Destillates über. Die lebhaft siedende Flüssigkeit begann sich unter Ausstoßung weißer Dämpfe zu zersetzen. Die Destillation wurde deshalb im Hochvakuum fortgesetzt. Es ging über bei

I. Fraktion: 0,4 mm Druck zwischen 155 und 160° (Ölbad 180°) sehr wenig eines gelben, schwach grünstichigen zähflüssigen Öles,

II. Fraktion: 0,4 mm Druck zwischen 165 und 185° (Ölbad 230°) ca. 0,2 g einer zähflüssigen Masse von der Konsistenz und Farbe des Cannabinols.

Die Hauptmenge blieb im Kolben als undestillierbare, zähe dunkelbraune Masse zurück, die in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich war, mit Pikrinsäure nicht reagierte und aus welcher irgend eine einheitliche Substanz nicht gewonnen werden konnte.

Ein in gleicher Weise durchgeführter Versuch mit Dihydrocannabinol verlief ebenso resultatlos.

VIII. Oxydationen mit Cannabinol und Dihydrocannabinol.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Oxydationen erstrecken sich auf Versuche mit ammoniakalischem Silbernitrat, Chromsäure, Kaliumpermanganat und Ozon.

1. Oxydation von Cannabinol mit Chromsäure.

3,0 g Cannabinol löste man in 25,0 g Eisessig und versetzte die Lösung mit 1,0 g Chromsäure. Das Gemisch wurde 4 Stunden auf stark siedendem Wasserbad erhitzt und sodann in viel Wasser gegossen, wobei das Reaktionsprodukt gelblich aufrahmte. Die Essigsäure neutralisierte man mit Soda und schüttelte mit Äther aus. Nach dem Waschen des Äthers mit Sodalösung und destilliertem Wasser bis zur neutralen Reaktion trocknete man und dampfte ab. Es blieb eine rote, schmierige Masse zurück, die auch nach wochenlangem Stehen im Exsikkator keine kristallinische Struktur annahm.

Ein Versuch, ein etwa gebildetes Keton mit Semicarbacid zu charakterisieren, blieb erfolglos.

2. Oxydation des Dihydrocannabinols mit ammoniakalischer Silbernitratlösung.

Als Oxydationsmittel verwendete man eine Lösung von 3,0 g kristallisiertem Silbernitrat in 250 ccm destilliertem Wasser, das mit 5 ccm 25%iger Natronlauge und 13 ccm 10%igem Ammoniak versetzt war.

1. 1,0 g Dihydrocannabinol löste man in 30 ccm absolutem Alkohol und versetzte mit 100 ccm obiger Silberlösung. Es trat sofort Reduktion des Silbers ein. Das Gemisch wurde 4 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt und dann abfiltriert, Kolben und Filter mit Alkohol nachgespült. Das Filtrat säuerte man mit verdünnter Salpetersäure an, schüttelte in Äther über, trocknete und dampfte ab. Es hinterblieb eine rotbraune, zähe Masse, die man im Hochvakuum zu destillieren versuchte. Bei

0,4 mm Druck zwischen 120— 135° (Metallbad 190°)

ging ca. 0,2 g eines rotbraunen, zähflüssigen Destillates über.

Der Rest, ca. 0,75 g blieb im Kolben als dunkel gefärbte braune Masse.

Das Destillat gab folgende Reaktionen:

Ammoniakalische Silbernitratlösung wurde immer noch reduziert.

Mit den Hydroxyden des Ammoniums, Kaliums, Calciums und Baryums ergab die alkoholische Lösung wie für das Cannabinol typische Burgunderrotfärbung.

Demnach war die Oxydation nur eine unvollständige. In einem zweiten Versuch wurde

2. 1,0 g Cannabinol in 30 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit 100 ccm Silbernitratlösung 2 Tage stehen gelassen, dann die Lösung abgenutscht. Da das Filtrat immer noch Silbernitratlösung reduzierte, versetzte man aufs neue die Cannabinollösung mit 100 ccm Silbernitratlösung und erhitzte 4 Stunden auf dem Wasserbad. Dann nutschte man ab und spülte Kolben und Filter mit Alkohol nach. Das Filtrat säuerte man mit verdünnter Salpetersäure an und schüttelte mit Äther aus, trocknete und dampfte ab. Ein Versuch, den Rückstand im Hochvakuum zu destillieren, ergab bei

0,4 mm Druck zwischen 125—130° (Metallbad 190°)

0,1 g eines rotbraunen Destillates, das im Abflußrohr zu einer durchsichtigen, zähen Masse erstarrte.

Die Hauptmasse war im Destillierkolben als nicht destillierbare braune, verharzte Masse zurückgeblieben, aus welcher eine einheitliche Substanz nicht zu isolieren war.

3. Oxydationen mit Kaliumpermanganat in neutraler Acetonlösung

a) mit Cannabinol.

15,0 g Cannabinol wurden in 150 g wasserfreiem Aceton gelöst und mit einer Aufschwemmung von 30 g gepulvertem Kaliumpermanganat in 150 g wasserfreiem Aceton versetzt. Auf dem Wasserbad erhitzte man das Gemisch 4 Stunden am Rückflußkühler, um die Reaktion einzuleiten. Man stellte die Lösung beiseite und ließ 14 Tage lang unter öfterem Umschütteln stehen. Nach dieser Zeit war die Acetonlösung nur noch schwach gefärbt. Man filtrierte das Aceton vom gebildeten Braunstein ab, zog den Braunstein nochmals mit heißem Aceton aus und behandelte weiter nach folgendem Schema:

A. Acetonlöslicher Teil.
B. Wäßriger Auszug des Braunsteins.
C. Alkoholischer Auszug des Braunsteins.

A. Acetonlöslicher Teil.

Das Aceton wurde mit Schwefeldioxyd entfärbt und abdestilliert. Es hinterblieb ca. 5 g eines braunen, harzigen Rückstandes, der mit Äther aufgenommen wurde. Man schüttelte nacheinander mit 5 %iger Sodaläsung und 3 %iger Natronlauge aus und erhielt so drei getrennte Lösungen:

a) sodalöslicher,
b) laugenlöslicher und
c) laugenunlöslicher Anteil.

a) und b) säuerte man an und schüttelte in Äther über. Nach Abdampfen des Äthers erhielt man nur Spuren eines braunen Harzes, die nicht weiter berücksichtigt wurden.

Die Hauptmenge c) war ein in Soda und Laugen unlösliches Harz, das auch im Hochvakuum nicht destilliert werden konnte. Löste man diesen Rückstand in wasserfreiem Aceton, so entfärbte die Lösung Kaliumpermanganat erneut. Diese in Anbetracht der bei der ursprünglichen Oxydation bestehen bleibenden Violettfärbung der Lösung zunächst merkwürdig anmutende Tatsache, läßt sich leicht dadurch erklären, daß das bei der Oxydation ausfallende Manganoxydhydrat ursprüngliche oder teilweis oxydierte

Substanz mitreißt und so der weiteren Oxydationswirkung entzieht. Wenn dann wie im vorliegenden Fall nach dem Abfiltrieren des Acetons dieser Rückstand noch mit heißem Aceton extrahiert wird, so werden diesem dadurch diese unvollständig oxydierten Produkte wieder entzogen. Aus diesem Grunde wurde dieser gesamte Teil A zusammen mit analogen, bei der weiteren Aufarbeitung erhaltenen Fraktionen erneut mit Kaliumpermanganat oxydiert (siehe Seite 57).

B. Wäßriger Auszug des Braunsteinniederschlages.

Der Braunsteinrückstand wurde siebenmal mit Wasser aufgekocht, die gesammelten wäßrigen Auszüge in einer Kristallisierschale eingedampft und bei 75° getrocknet. Es blieb in der Schale ca. 12,0 g einer kristallinischen braunen Masse. Eine Probe brauste mit verdünnter Salzsäure stark auf und trübte einen Tropfen Baryumhydroxyd im Glasstab. Die Masse enthielt also reichlich Carbonat. Dasselbe wurde quantitativ bestimmt. Mit $^1/_{10}$ n-Salzsäure und Phenolphthalein als Indikator titriert, verbrauchten

I. 0,5589 g 12,20 ccm $^1/_{10}$ n-Salzsäure, entsprechend 30,3 % Kaliumcarbonat.
II. 0,7828 g 17,00 ccm $^1/_{10}$ n-Salzsäure, entsprechend 30,0 % Kaliumcarbonat.

Der nicht zur Titration verwendete Rückstand B wurde nun in Wasser gelöst, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und die sich stark trübende Flüssigkeit mit Äther ausgeschüttelt.

a) Ätherlöslicher Teil. Den Äther trocknete man und dampfte ab. Den ca. 5 g betragenden Rückstand unterwarf man der Destillation im Vakuum und erhielt so bei

I. Fraktion: 3 mm Druck 45° (Paraffinbad 100°)

Spuren einer wasserklaren, stechend riechenden Säure, deren Menge zur weiteren Verarbeitung zu gering war;

II. Fraktion: 3 mm Druck 60—70° (Paraffinband 110°)

ca. 0,1 g einer gelblichen Flüssigkeit von Fettsäuregeruch;

III. Fraktion: 3 mm Druck, 115—130° (Paraffinbad 180°)

ca. 0,2 g einer gelben, öligen Flüssigkeit von talgartigem Geruch.

Fraktion II wurde titriert:

0,0725 g Säure in 10 ccm neutralem Alkohol gelöst,
verbrauchten 6,20 ccm $^1/_{10}$ n-alkoholische Kalilauge.

Gefunden 0,0242 g K . . . = 25,07 % K.
Berechnet für $C_5H_{11}COOK$ = 25,35 % K.

Die Säure ist demnach voraussichtlich eine Capronsäure. Zur weiteren Bestätigung wurden noch folgende Reaktionen ausgeführt:

Die freie Säure mit Zinkacetatlösung versetzt, ergab sofort eine kristalline Füllung, ebenso ließ sich ein kristallisiertes Silbersalz erhalten. Mit dem verbleibenden kleinen Rest wurde schließlich versucht, ein Amid darzustellen, was jedoch mißlang.

Fraktion III ergab bei der Titration folgende Werte:

0,1246 g Säure in 10 ccm neutralem Alkohol gelöst
verbrauchten 9,80 ccm $^1/_{10}$ n-alkoholische Kalilauge.

Gefunden 0,9383 g K . . . = 23,52 % K.
Berechnet für $C_6H_{13}COOK$ = 23,24 % K.

Die Lösung wurde auf ihre optische Aktivität geprüft. Eine Drehung konnte nicht festgestellt werden. Auch hier konnte infolge Substanzmangel die Säure durch ein Amid nicht näher charakterisiert werden.

Im Kolben blieb die Hauptmasse als dunkles Harz zurück. Bei Verminderung des Druckes auf

1,5 mm Druck 140° (Metallbad 190°)

destillierten daraus Spuren einer gelben fast geruchlosen öligen Flüssigkeit über, die wegen der geringen Menge vernachlässigt werden mußte. Der Rückstand, welcher sich gegenüber Permanganat ebenfalls noch als ungesättigt erwies, wurde wie derjenige des acetonlöslichen Teils weiter oxydiert.

b) Ätherunlöslicher Teil. Der wäßrige Teil der sauren Äther-Ausschüttelung wurde der Destillation mit Wasserdampf unterworfen. Es ging eine sauer reagierende Flüssigkeit über, die schwach nach Buttersäure roch. Neutralisiert und eingedampft konnten mit dem geringen Rückstand folgende Reaktionen ausgeführt werden:

Mit Schwefelsäure angesäuert entstand intensiver Geruch nach ranziger Butter. Eisenchlorid gab eine schwache Rötung. Arsentrioxyd trocken erhitzt mit einer Spur von Kristallen gab die Kakodylreaktion. Mercurichloridlösung wurde beim Erhitzen reduziert, ebenso Silbernitratlösung beim Erhitzen.

Es lassen sich also in Spuren Ameisensäure, Essigsäure und Buttersäure vermuten.

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wurde auf ein kleines Volumen eingeengt und im Perforator nach Gadamer mit Äther ausgezogen. Nach 4stündigem Perforieren brach man ab und dampfte den Äther von der ausgezogenen Masse ab. Es hinterblieb ca. 0,5 g einer braunen, harzigen Masse, die keine kristallinischen Beimengungen aufwies. Da sie gegen Permanganat sich ungesättigt erwies, wurde sie wie die übrigen entsprechenden Reste mit Kaliumpermanganat weiter oxydiert.

C. Alkoholischer Auszug des Braunsteins.

Der Braunstein wurde viermal mit Alkohol ausgekocht. Man erhielt so ca. 1,0 g einer harzigen Masse, die man mit den gesammelten anderen Restprodukten weiter oxydierte, da sie ebenfalls noch Kaliumpermanganat entfärbte.

Aufarbeitung der unvollständig oxydierten Fraktionen.

Die bei der vorstehend geschilderten Oxydation erhaltenen verschiedenen harzigen Fraktionen, welche sich als noch nicht vollständig oxydiert erwiesen und die einen erheblichen Prozentsatz des Ausgangsmaterials ausmachten, wurden wieder in wasserfreiem Aceton gelöst und Kaliumpermanganat solange zugesetzt, bis die Violettfärbung bestehen blieb.

Das Aceton wurde mit Schwefeldioxyd entfärbt und abgedampft.

Der Braunstein wurde mit Wasser aufgenommen und mit Kaliumbisulfit bis zur völligen Lösung in der Wärme auf dem Wasserbad versetzt.

Acetonrückstand und Braunsteinlösung wurden mit Äther und 5%iger Sodalösung ausgeschüttelt.

a) Den sodalöslichen Anteil säuerte man an und schüttelte in Äther über, den Äther dampfte man ab und unterwarf den Rückstand der Destillation im Hochvakuum. Es ging über bei

I. Fraktion: 0,8 mm Druck 94—95° (Metallbad 120°)

ca. 0,1 g einer gelben öligen Flüssigkeit,

II. Fraktion: 0,8 mm Druck 120° (Metallbad 170°)

Spuren eines gelben Öles.

Die Titration der ersten Fraktion ergab:

0,0835 g Säure in 10 ccm neutralem Alkohol gelöst
verbrauchten 6,45 ccm $^1/_{10}$ n-Natronlauge.

Gefunden 0,0252 g K . . . = 23,20 % K.
Berechnet für $C_6H_{13}COOK$ = 23,24 % K.

Im Kolben blieb ein brauner, verharzter Rückstand, der nicht mehr weiter untersucht wurde.

b) Ätherlöslicher Anteil. Die ca. 5 g betragende braune Masse konnte selbst im Hochvakuum nicht destilliert werden. Ein Versuch mit Semicarbacid ein Keton zu charakterisieren, mißlang.

β) Oxydation des Dihydrocannabinol.

Zwei Oxydationen mit 6,0 g und 16,5 g Dihydrocannabinol wurden im wesentlichen gleich angesetzt und aufgearbeitet wie diejenigen mit Cannabinol.

a) 6,0 g Dihydrocannabinol verbrauchten nach 6stündigem Erhitzen auf dem Wasserbad und 4 Tage langem Stehen 20,5 g kristallisiertes Kaliumpermanganat,

b) 16,5 g Dihydrocannabinol nach 40stündigem Schütteln auf der Schüttelmaschine 50 g kristallisiertes Kaliumpermanganat.

Der acetonlösliche Teil (A) war wie beim Cannabinol in Soda und Natronlauge fast vollständig unlöslich und entfärbte weiter Permanganat. Er wurde aufs neue mit Permanganat und Aceton behandelt.

Der wäßrige Auszug des Braunsteins (B) wurde gleich aufgearbeitet wie beim Cannabinol. Eine Carbonatbestimmung des bei 75° getrockneten Rückstands ergab folgendes Resultat:

0,8148 g verbrauchten 17,3 ccm $^1/_{10}$ n-Salzsäure
entsprechend 29,3 % Kaliumcarbonat.

a) Ätherlöslicher Teil. Den angesäuerten wäßrigen Auszug des Braunsteins schüttelte man in Äther über und destillierte die aus dem Äther zurückbleibenden Anteile im Hochvakuum.

I. Fraktion: 1,5 mm Druck 55° (Temperatur des eben schmelzenden Metallbades)

ca. 0,2 g einer gelblich gefärbten Flüssigkeit.

II. Fraktion: 1,5 mm Druck 96° (Metallbad 155°)

ca. 0,3 g einer öligen, gelben Flüssigkeit.

III. Fraktion: 1,5 mm Druck 130° (Metallbad 210°)

ca. 0,1 g eines gelben, nicht erstarrenden Öles.

Titrationen:

I. Fraktion: 0,1175 g Säure verbrauchten in 10 ccm neutralem Alkohol gelöst 10,50 ccm $^1/_{10}$ n-alkoholische Kalilauge.
Gefunden 0,0411 g K . . . = 25,88 % K.
Berechnet für $C_5H_{11}COOK$ = 25,35 % K.

II. Fraktion: 0,2513 g Säure in 10 ccm Alkohol gelöst verbrauchten 19,50 ccm $^1/_{10}$ n.-alkoholische Kalilauge.
Gefunden 0,0762 g K . . . . = 23,18 % K
Berechnet für $C_6H_{13}COOK$ = 23,24 % K.

III. Fraktion: 0,0972 g Säure verbrauchten in 10 ccm Alkohol gelöst 6,70 ccm $^1/_{10}$ n-alkoholische Kalilauge.
Gefunden 0,0262 g K . . . = 21,23 % K.
Berechnet für $C_7H_{15}COOK$ = 21,45 % K.

Im Kolben blieb der größte Teil, ca. 6 g, als schwarzbraunes Harz zurück. Es wurde der weiteren Oxydation unterworfen.

b) Ätherunlöslicher Teil. Der wasserlösliche Teil der sauren Äther-Ausschüttelung wurde mit Wasserdampf destilliert. Nach Neutralisation des Destillates mit $^1/_{10}$ n-Kalilauge und Ein-

engen auf dem Wasserbad konnte man mit dem ca. 0,15 g betragenden Rückstand durch dieselben Reaktionen wie beim Cannabinol Buttersäure, Essigsäure und Ameisensäure wahrscheinlich machen.

Im Perforator zog man die von der Wasserdampfdestillation zurückbleibende Flüssigkeit aus und erhielt ca. 1 g einer harzigen Masse, die der weiteren Oxydation unterworfen wurde.

C. Alkoholischer Auszug des Braunsteins.

Die alkoholische Auskochung des Braunsteins ergab ca. 1,5 g eines braunen Harzes, das man weiter oxydierte.

Die weitere Oxydation der gesammelten ungesättigten Rückstände geschah in derselben Weise wie beim Cannabinol.

a) Den in Soda löslichen Anteil destillierte man nach dem Ausschütteln mit Äther im Vakuum. Es gingen bei

I. Fraktion: 3 mm Druck 93° (Metallbad 180°)

ca. 0,1 g einer gelblichen Flüssigkeit über, deren Menge zu einer näheren Charakterisierung zu gering war. Nach Geruch und Siedepunkt handelte es sich wieder um Önanthsäure.

II. Fraktion: 3 mm Druck 120° (Metallbad 200°)

Spuren einer öligen, gelben Flüssigkeit.

b) Im Äther blieb die Hauptmenge, ca. 7 g, zurück als braunes, nicht destillierbares Harz, aus dem es in keiner Weise gelang, ein kristallisierbares Produkt zu erhalten.

4. Oxydation von Dihydrocannabinol in alkalischer Lösung mit Kaliumpermanganat.

3,0 g Dihydrocannabinol wurden in 2,0 g Petroläther gelöst und die ölige Flüssigkeit in 100 g Wasser emulgiert. In verschiedenen Portionen wurden jeweils 10 ccm einer Auflösung von 5%igem Kaliumpermanganat in einer 5%igen Sodalösung zugesetzt, indem mit dem Zusatz der nächsten Portion Permanganatlösung gewartet wurde, bis die Emulsion entfärbt war. Man verbrauchte so in 58stündigem Schütteln 5,5 g Kaliumpermanganat.

Man entfärbte die wäßrige Lösung mit Schwefeldioxyd, filtrierte von gebildetem Braunstein ab und wusch das Filter mit heißem Wasser nach. Die wäßrige Lösung wurde mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und im Scheidetrichter mit Äther ausgeschüttelt, der Äther gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der Rückstand, ca. 0,2 g eines gelblichen, nach Fettsäure riechenden Öls, wurde im Vakuum destilliert. Es ging

I. Fraktion: 4 mm Druck 60—65° (Metallbad 100°)

ca. 0,05 g einer fast farblosen Flüssigkeit,

II. Fraktion: 4 mm Druck 100° (Metallbad 160°)

ca. 0,1 g eines gelblich gefärbten Öls über.

Titration:

I. Fraktion. 0,0487 g Säure verbrauchten 4,20 ccm $^1/_{10}$ n-Kalilauge.
Gefunden 0,0164 g K . . . = 25,22 % K.
Berechnet für $C_5H_{11}COOK$ = 25,35 % K.

II. Fraktion: 0,0637 g Säure verbrauchten 4,90 ccm $^1/_{10}$ n-Kalilauge.
Gefunden 0,0192 g K . . . = 23,16 % K.
Berechnet für $C_6H_{13}COOK$ = 23,24 % K.

Andere Reaktionen konnten der geringen Menge wegen nicht angestellt werden.

Im Kolben blieben Spuren einer braunen Masse zurück, die nicht weiter berücksichtigt wurden.

Die mit Äther ausgezogene saure, wäßrige Flüssigkeit wurde der Destillation mit Wasserdampf unterworfen. Es konnten nur Spuren einer flüchtigen Säure nachgewiesen werden.

Der Braunstein-Niederschlag wurde zweimal am Rückflußkühler mit Äther ausgekocht. Der Äther wurde getrocknet und abgedampft. Den Rückstand versuchte man im Hochvakuum zu destillieren. Auch bei hohen Temperaturen ging nichts über. Im Kolben blieb die gesamte Menge, ca. 2 g, als braunrote Masse zurück, die beim Erkalten zahlreiche Sprünge aufwies. Eine weitere Aufarbeitung wurde als wenig aussichtsreich nicht versucht.

5. Oxydationen mit Ozon[1].

Die bisherigen Versuche, Cannabinol zu oxydieren, hatten in der Hauptsache nur zur Verharzung der angewendeten Substanz geführt. Man wendete in der Folge Ozon an in der Annahme, dadurch zu besseren Ausbeuten an Abbauprodukten zu gelangen.

Die Ozonisierung führte man wie folgt durch: Je 10 g Substanz löste man in 150 ccm frisch über Calciumchlorid destilliertem Tetrachlorkohlenstoff und leitete unter Eiskühlung 10 Stunden lang trockenes Ozon ein. Die anfänglich gelbe Lösung färbte sich nach zirka einer Stunde dunkelgelb und rotbraun und erstarrte gegen das Ende der Reaktion zum Teil zu einer halbfesten, rotbraunen, griesigen Masse, die auf einer gelben Flüssigkeit aufrahmte. Die Ozonisierungsprodukte goß man darauf in das ca. 8—10fache Volumen Wasser und zersetzte während 2 Stunden die Ozonide am Rückflußkühler auf dem Wasserbad. Die Spaltprodukte lösten sich zum Teil trübe in Wasser, zum Teil färbten sie die Tetrachlorkohlenstoffschicht rotbraun. Das Wasser reagierte stark sauer.

Ozonisierung von Cannabinol.

1. Eine erste Portion wurde nach der Zersetzung der Ozonide mit Sodalösung neutralisiert und darauf der Destillation mit Wasserdampf unterworfen. Während des Destillierens färbte sich die Flüssigkeit dunkler und gegen das Ende der Reaktion sammelte sich am Boden des Kolbens eine braune, harzige Masse an.

A. Mit Wasserdampf flüchtige Anteile.

In der Vorlage fand sich eine farblose, neutrale Flüssigkeit, die den Tetrachlorkohlenstoff als farblose Tropfen emulgiert enthielt. Auf dem Uhrglas verdampft, hinterblieb kein Rückstand.

B. Mit Wasserdampf nicht flüchtige Anteile.

Die mit Wasserdampf nicht flüchtige Lösung wurde mit Äther ausgeschüttelt. Der Äther färbte sich tiefbraun und nach dem

[1] Herrn Prof. Dr. Rupe möchte ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen für das freundliche Überlassen der Ozonanlage.

Abdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ca. 6 g einer zähen, dunkelbraunen Masse, die sich im Hochvakuum nicht destillieren ließ. Aus verschiedenen Lösungsmitteln: Äther, Alkohol, Aceton als harzige Masse zurückbleibend, ließ sie sich auch nicht mit Semicarbazid weiter charakterisieren.

Die mit Wasserdampf nicht flüchtigen Anteile, die aus der alkalischen Lösung auch nicht in den Äther übergegangen waren, wurden nach Ansäuern der Lösung in Äther übergeschüttelt. Der Äther wurde getrocknet und abgedampft, der Rückstand der Destillation im Vakuum unterworfen. Es ging über bei 4 mm Druck:

I. Fraktion: 63° (Metallbad 125°)

ca. 0,1 g einer farblosen, ranzig riechenden Flüssigkeit;

II. Fraktion: 95° (Metallbad 140°)

ca. 0,4 g einer gelblichen, talgartig riechenden Flüssigkeit;

III Fraktion: 125—130° (Metallbad 165°)

verschwindend wenig eines gelben Öls, das nicht weiter berücksichtigt wurde.

Die I. Fraktion wurde titriert.

0,0587 g Säure verbrauchten 5,00 ccm $^1/_{10}$ n-Kalilauge.

Gefunden 0,0195 g K . . . = 25,00 % K.

Berechnet für $C_5H_{11}COOK$ = 25,35 % K.

Die Lösung des Kalisalzes ist optisch inaktiv, ein Mikrosiedepunkt ergab bei 740 mm Druck 186—190°. Silbernitrat fällt die Lösung des Kalisalzes. Ein Amid konnte nicht dargestellt werden der geringen Menge wegen.

Die Säure ist also eine optisch inaktive Capronsäure.

Die II. Fraktion arbeitete man mit der analogen einer zweiten Portion auf. Man erhielt durch Mischung der beiden Fraktionen ca. 1,0 g einer Säure, die bei

5 mm Druck 89—91° (Metallbad 126°)

überging.

Bei einer Titration verbrauchten

1. 0,1384 g Säure 10,75 ccm $^1/_{10}$ n-Kalilauge.
   Gefunden 0,0420 g K . . . = 23,30 % K.
   Berechnet für $C_6H_{13}COOK$ = 23,24 % K.
2. 0,1999 g Säure 15,60 ccm $^1/_{10}$ n-Kalilauge.
   Gefunden 0,0610 g K . . . = 23,38 % K.
   Berechnet für $C_6H_{13}COOK$ = 23,24 % K.

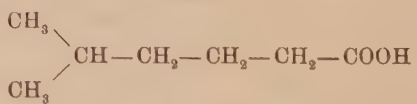
Die Säure ist optisch inaktiv. Die zur Verfügung stehende Menge gestattete in diesem Fall die Darstellung eines Säureamids:

0,5 g Säure wurden mit 0,5 g Phosphortrichlorid in einem kleinen Reagenzglas vorsichtig gemischt und zur Vollendung der Reaktion 5 Minuten auf dem Wasserbad weiter erwärmt. Nach einer halben Stunde pipettierte man das gebildete Säurechlorid von der wäßrigen, phosphorigen Säure ab und brachte es in ein neues, enges Reagenzgläschen. Unter Eiskühlung fügte man tropfenweise Ammoniak zu und nutschte darauf die gebildeten Kristalle ab. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol blieb der Schmelzpunkt der Substanz bei 203° konstant.

Isoamylessigsäureamid schmilzt bei 203°.

Ein Mikrosiedepunkt der Säure ergab 205—207°.

Nach dem Schmelzpunkt des Amids, der optischen Inaktivität und dem Siedepunkt der Säure handelte es sich also um die Isoamylessigsäure von der Formel



2. In einem zweiten Versuch mit Cannabinol wurden die Ozonide auf dieselbe Weise dargestellt und am Rückflußkühler zersetzt. Die umgesetzte Ozonidlösung wurde sofort der Destillation mit Wasserdampf unterworfen, ohne vorher die stark sauer reagierende Flüssigkeit zu neutralisieren, da das erste Mal nach dem Zusatz von Soda starke Verharzung eingetreten war.

A. Wasserdampfflüchtiger Teil.

Es ging eine trübe, farblose Flüssigkeit über, die gelbliche Tropfen von Tetrachlorkohlenstoff emulgiert enthielt. Im Scheide-

trichter trennte man die gelbgefärbte Tetrachlorkohlenstoffschicht vom Wasser, schüttelte das Wasser nochmals mit Äther aus und gab den Äther zum Tetrachlorkohlenstoff.

a) Tetrachlorkohlenstoff- und ätherlöslicher Anteil. Vom Lösungsmittel befreit blieb ca. 0,1 g eines gelblichen, talgartig riechenden Öls, das im Vakuum bei

2 mm Druck 87—90° (Metallbad 130°)

überging.

Bei einer Titration verbrauchten

0,0813 g Säure 6,15 ccm $^1/_{10}$ n-Kalilauge.

Gefunden 0,0240 g K . . . = 22,84 % K.
Berechnet für $C_6H_{13}COOK$ = 23,24 % K.

b) Wasserlöslicher Teil. Die sauer reagierende Flüssigkeit wurde mit 9 ccm $^1/_{10}$ n-Kalilauge neutralisiert und zur Kristallisation eingedampft. Es hinterblieb ca. 0,05 g einer weißen, fettigen Kristallmasse, die folgende Reaktionen gab: Beim Ansäuren entstand Geruch nach ranziger Butter. Die Lösung wurde durch Calciumchlorid und Baryumchlorid nicht, durch Silbernitrat gefällt. Beim Erhitzen der Lösung mit Alkohol und konzentrierter Schwefelsäure entstand Ananasgeruch. Das Silbersalz kristallisierte, unter dem Mikroskop betrachtet, in Nadeln aus. Zu weiteren Reaktionen reichte die Substanzmenge nicht aus.

Buttersäure ist damit wahrscheinlich gemacht.

B. Wasserdampf-nicht-flüchtiger Teil.

Die mit Wasserdampf nicht flüchtigen Anteile wurden durch Ausschütteln in zwei Fraktionen zerlegt:

a) ätherlöslicher und
b) ätherunlöslicher Teil.

a) Ätherlöslicher Teil. Der Äther wurde gewaschen, getrocknet und abgedampft. Es hinterblieben ca. 5 g einer braunen, flüssigen, talgartig riechenden Masse. Bei einer Destillation im Vakuum gingen über:

I. Fraktion: 2 mm Druck 65° (Metallbad 115°)

Spuren eines gelblichen Öls, das nicht weiter berücksichtigt wurde;

II. Fraktion: 2 mm Druck 93—95° (Metallbad 130°)
ca. 0,6 g einer gelblichen öligen Flüssigkeit, die zusammen mit der analogen Fraktion der ersten Ozonierung einer Redestillation unterworfen wurde (siehe Seite 63);

III. Fraktion: 1 mm Druck 129—141° (Metallbad 210°)
ca. 0,2 g einer gelbbraunen im Abflußrohr zu einer trüben, nicht kristallisierenden Masse erstarrenden Flüssigkeit.

Diese III. Fraktion wurde redestilliert. Man erhielt bei 3 mm Druck 127—130° (Metallbad 200°) ein etwas heller gefärbtes Destillat von derselben Konsistenz, wie das bei der ersten Destillation erhaltene.

Die Masse wurde im Äther aufgenommen und versucht, die Substanz in einen sodalöslichen und sodaunlöslichen Teil zu trennen.

In Soda löslicher Teil: In Soda gingen nur Spuren einer gelben öligen Flüssigkeit über, die zur weiteren Analyse zu gering waren.

In Soda unlöslicher Teil: Ca. 0,15 g blieb als in Soda unlösliche gelbbraune Masse zurück, die kleine kristallinische Beimengungen aufwies. Die alkoholische Lösung dieser Fraktion reduzierte Silbernitratlösung. Doch konnte mit Semicarbacid und Phenylhydrazinbase keine Carbonylgruppe nachgewiesen werden. Aus absolutem Alkohol versuchte man umzukristallisieren. Doch reichte die Menge nicht aus, um eine richtige Reinigung der Substanz vorzunehmen. Die Spuren der erhaltenen Kristalle stellten farblose Blättchen und Schollen unter dem Mikroskop dar.

b) Ätherunlöslicher Teil: Mit ca. 200 ccm $^1/_{10}$ n-Kalilauge neutralisierte man die dunkelgelb gefärbte, sauer reagierende Flüssigkeit und dampfte zur Kristallisation ein. Aus verdünntem Alkohol wurde umkristallisiert. Man löste das Natriumsalz in Wasser auf und fällte mit Baryumhydroxyd, wusch den Baryumniederschlag und trocknete ihn im Exsikkator.

Der ca. 2,5 g betragende Rückstand gab folgende Reaktionen:

In verdünnter Salzsäure war er ohne Aufbrausen löslich.

In heißem Eisessig konnte er in Lösung gebracht werden.

Um ein lösliches Salz zu erhalten, kochte man einen Teil des

Niederschlags mit Ammoniumsulfatlösung 4 Stunden am Rückflußkühler. Mit der abfiltrierten Salzlösung, die zur Kristallisation eingeengt wurde, konnte man folgende Identitätsreaktionen der Oxalsäure erhalten:

Mit Eisenchlorid entstand grünliche Färbung.

Kaliumpermanganatlösung wurde entfärbt.

Aus Kaliumjodat-Jodsäurelösung wurde Jod in Freiheit gesetzt.

Goldchlorid wurde reduziert.

Silbernitrat gefällt. Der Niederschlag war löslich in verdünnter Salpetersäure und Ammoniak.

Beim Erhitzen entstand Geruch nach Acetaldehyd.

Calciumsulfatlösung wurde gefällt, der Niederschlag war löslich in Salzsäure, fiel wieder aus beim Ammoniakalischmachen der Lösung. Die Kristalle der Calciumfällung waren typisch für Oxalsäure.

Eine Baryumbestimmung des ursprünglichen Baryumniederschlags ergab:

0,2012 g Baryumsalz = 0,1989 g Baryumsulfat.
Gefunden 0,1170 g Ba . . . . = 58,17 %.
Berechnet für C_2O_4Ba . . . . = 60,95 %.

Die nach dem Umkristallisieren der Salzlösung B erhaltene Mutterlauge stellte eine braune, schmierige Masse dar, aus welcher ein einheitliches Produkt nicht mehr gewonnen werden konnte.

Ozonisierung von Dihydrocannabinol.

10 g Dihydrocannabinol wurden ozonisiert und die Ozonide in gleicher Weise wie die des Cannabinols sub. 2 aufgearbeitet.

A. Wasserdampfflüchtiger Teil.

a) Tetrachlorkohlenstoff- und ätherlöslicher Teil. Bei der Destillation im Vakuum ging über

I. Fraktion: 5 mm Druck 90—95° (Metallbad 135°)
ca. 0,1 g einer gelblichen talgartig riechenden Flüssigkeit;

II. Fraktion: 2 mm Druck 110—115° (Metallbad 140°)
ca. 0,1 g eines gelben Öls.

Bei einer Titration verbraucht die

I. Fraktion:

0,1538 g Säure, 11,75 ccm $^1/_{10}$ n-Kalilauge.

Gefunden 0,0459 g K . . . = 23,00 % K.

Berechnet für $C_6H_{13}COOK$ = 23,24 % K.

II. Fraktion ergab bei der Titration Werte, die auf keine Säure zu stimmen schienen (0,0822 g Substanz verbrauchten nur 2,30 ccm $^1{}_{10}$ n-Kalilauge). Der geringe Laugenverbrauch zeigt, daß es sich um ein Gemisch von sauren und neutralen Anteilen handelt. Eine weitere Verarbeitung der geringen Menge war von vornherein aussichtslos.

b) Wasserlöslicher Teil. Im wasserlöslichen Teil konnte man auf dieselbe Weise wie beim Cannabinol Buttersäure nachweisen. Es wurde noch eine mikrochemische Reaktion ausgeführt: Das Kupfersalz der Säure fiel mit Kupferacetat nicht sofort kristallinisch aus, sondern schied sich in öligen blauen Tropfen ab, die erst mit der Zeit kristallisierten.

B. Wasserdampf-nicht-flüchtiger Teil.

a) Ätherlöslicher Teil. Die von der Wasserdampfdestillation zurückbleibende Flüssigkeit erschöpfte man mit Äther und entzog derselben die sauren Anteile durch Ausschütteln mit 5 %iger Sodalösung. Die vereinigten Sodaauszüge säuerte man wieder an und schüttelte in Äther über, wusch, trocknete mit Natriumsulfat und befreite vom Lösungsmittel.

Sodalöslicher Teil. Der geringe Rückstand der Sodaausschüttelung wurde im Hochvakuum destilliert. Neben Spuren einer leichter flüchtigen Säure ging bei

4 mm Druck 87° (Metallbad 125°)

ca. 0,1 g einer gelblichen, öligen Flüssigkeit über. Nach Siedepunkt und Geruch stimmt das Destillat mit Önanthsäure überein. Ein Versuch, dieselbe durch ein Amid zu charakterisieren, mißlang.

Sodaunlöslicher Teil. Die mit Soda erschöpfte Ätherlösung (siehe oben) wurde ebenfalls gewaschen, getrocknet und abgedampft.

Es hinterblieben ca. 6,0 g einer braunen, schmierigen Masse. Bei einer Destillation im Vakuum gingen über

I. Fraktion: 0,6 mm Druck 100—117° (Metallbad 195°)
ca. 0,2 g einer gelben, öligen Flüssigkeit;

II. Fraktion: 0,6 mm Druck 145—150° (Metallbad 215°)
ca. 0,1 g eines gelben Öls.

Die erste Fraktion konnte durch erneutes Fraktionieren in zwei neue Fraktionen zerlegt werden, die bei

Ia. Fraktion: 1,5 mm Druck 110—115° (Metallbad 160°)
und
Ib. Fraktion: 1,5 mm Druck 120° (Metallbad 170°)
übergingen.

Alle drei Fraktionen reduzierten Silbernitratlösung, gaben jedoch mit Phenylhydrazinbase oder Semicarbacid keine Derivate.

b) Ätherunlöslicher Teil. Im ätherunlöslichem Teil konnte auf dieselbe Weise wie oben Oxalsäure nachgewiesen werden.

Zusammenstellung der Resultate.

1. Die physikalischen und chemischen Konstanten des Cannabinols werden festgestellt:
   a) Spezifisches Gewicht = 1,0399.
   b) Spezifische Drehung: $[\alpha]_D^{18^\circ} = -150{,}2^\circ$,
      $[\alpha]_D^{20^\circ} = -148{,}5^\circ$ (Mittelwert).
   c) Refraktion: $n = 1{,}543 \pm 0{,}0005$.
   d) Bruttoformel: Die von Fränkel aufgestellte Formel $C_{21}H_{30}O_2$ ist unrichtig. Reines Cannabinol besitzt die Formel $C_{20}H_{30}O_2$ vom Molekulargewicht 302.
   e) Absorptionsspektrum: Das Cannabinol zeigt keine typischen Banden, die sich für eine Identifizierung desselben verwenden lassen.
   f) Identitätsreaktionen des Cannabinols: Die von Fränkel angegebenen Farbenreaktionen mit Eisenchlorid und Eisessig gibt reines Cannabinol nicht. Das Fränkelsche Cannabinol war demnach kein reiner Körper. Bestätigt wird die von diesem Autor schon erwähnte Burgunderrotfärbung weingeistiger Cannabinollösungen mit alkoholischer Kalilauge, der in der Kälte auftretende rosagefärbte Niederschlag mit Millons Reagens, die Reduktion von ammoniakalischem Silbernitrat in der Kälte, nicht bestätigt die Reduktion von Mannitkupferlösung.

      Es wird gezeigt, daß das Cannabinol einzelne dem Cholesterin ähnliche Reaktionen gibt, wie solche in zahlreichen Fällen für Harzbestandteile bekannt sind. Es deutet dies darauf hin, daß das Cannabinol ein Polyterpen ist.
2. Die Prüfung der Funktion der beiden Sauerstoffatome des Cannabinols ergab folgende Resultate:
   a) Das Cannabinol ist weder ein Ester noch eine Säure, noch ein Aldehyd, noch ein Keton, noch ein Phenol. Die Ansicht Fränkels, nach welchem das Cannabinol ein Phenolaldehyd ist, kann nicht bestätigt werden.

b) Das Cannabinol enthält kein Methoxyl.

c) Durch quantitative Bestimmung der Hydroxylgruppe nach Zerewitinoff konnte festgestellt werden, daß das Cannabinol eine alkoholische Hydroxylgruppe enthält. Dieselbe muß sekundär oder tertiär sein, da sie mit den üblichen Reagenzien wie Phenyl- und Naphtylisocyanat und Diphenylharnstoffchlorid nicht reagiert. Sie läßt sich durch Essigsäureanhydrid verestern, der Acetylester ist aber ebensowenig kristallisiert zu erhalten, wie ein Benzoyl- oder Phtalsäureester.

d) Über die Funktion des zweiten Sauerstoffatoms kann vorläufig noch nichts näheres ausgesagt werden. Vermutlich handelt es sich um einen Brückensauerstoff.

3. Das Cannabinol ist stark ungesättigt. Zwecks Ermittlung der Anzahl der Doppelbindungen wurden Bromtitrationen durchgeführt. Die Bromaufnahme deutet auf 3 Äthylenbindungen hin. Indessen entsteht gleichzeitig reichlich Bromwasserstoff, der ungefähr 4 substituierten Bromatomen entspricht, so daß nur 2 Bromatome als addiert erscheinen. Die Molekularrefraktion zeigt jedoch, daß voraussichtlich trotzdem 3 Doppelbindungen vorhanden sind. Die gefundene Exaltation der Molekularrefraktion deutet darauf hin, daß von den 3 Äthylenbindungen 2 konjugiert sind, was die Resultate der Bromtitration einigermaßen erklärt.

Sowohl das Bromcannabinol als das Chlorhydrat des Cannabinols sind äußerst unbeständig, spalten sofort Brom und Bromwasserstoff resp. Chlorwasserstoff ab und sind nicht kristallisiert zu erhalten.

4. Durch katalytische Hydrierung mit Platin bei gewöhnlichem Druck und mit Nickel bei erhöhtem Druck läßt das Cannabinol sich in ein Dihydrocannabinol überführen. Dasselbe wurde rein dargestellt und gleicht in Farbe und Konsistenz dem Cannabinol, von welchem es sich unterscheidet durch seinen niedrigeren Siedepunkt und seine erheblich geringere Linksdrehung.

Das Dihydrocannabinol ist immer noch ungesättigt, was für eine weitere Stütze der Annahme einer konjugierten Doppelbindung angesehen wird.

5. Zinkstaubdestillationen mit Cannabinol und Dihydrocannabinol gaben kein greifbares Resultat.
6. Die Dehydrierung von Cannabinol und Dihydrocannabinol mit Schwefel verlief ebenfalls resultatlos.
7. Die Oxydation von Cannabinol mit Chromsäure in Eisessig und diejenige von Dihydrocannabinol mit ammoniakalischer Silbernitratlösung ließ keine einheitlichen Oxydationsprodukte fassen, sondern führte lediglich zu stark verharzten Substanzen.
8. Der oxydative Abbau mit Kaliumpermanganat lieferte:
   a) In neutraler Acetonlösung beim Cannabinol: Reichlich Carbonat, wenig Capronsäure, Önanthsäure und Spuren von Buttersäure, Essigsäure und Ameisensäure.
   b) In neutraler Acetonlösung beim Dihydrocannabinol: Reichlich Carbonat, wenig Capronsäure, Önanthsäure und Caprylsäure, Spuren von Buttersäure, Essigsäure und Ameisensäure.
   c) In alkalischer Acetonlösung bei Dihydrocannabinol: Wenig Capronsäure und Önanthsäure.

   Die geringen Mengen der erhaltenen Säuren ließen eine genaue Identifizierung nicht zu, so daß vor allem noch nicht gesagt werden kann, ob es sich um die entsprechenden normalen Säuren oder um Isomere derselben handelt. Die Hauptmenge der Reaktionsprodukte bildete stark verharzte Produkte.
9. Der oxydative Abbau mit Ozon lieferte:
   a) Beim Cannabinol wenig Capronsäure, Önanthsäure und Oxalsäure.
   b) Beim Dihydrocannabinol, Capronsäure, Önanthsäure und Oxalsäure.

   Die aus dem Cannabinol entstehende Önanthsäure konnte als Isoamylessigsäure identifiziert werden. Die endständige Isopropylgruppe dieser Säure, welche bei den Terpenen so häufig angetroffen wird, ist ein weiterer Hinweis darauf, daß das Cannabinol zu dieser Körperklasse gehören könnte.

Die Bildung von Carbonat bei der Permanganatoxydation und von Oxalsäure bei der Ozonisierung scheinen eine weitere Stütze zu bieten für die Ansicht, daß sowohl im Cannabinol als auch im Dihydrocannabinol zwei konjugierte Doppelbindungen vorliegen.

Curriculum vitae.

Ich, Felix Baur, wurde am 30. Juli 1901 als Sohn des Schlossermeisters Samuel Baur uud seiner Gattin Emilie geb. Diez in Basel geboren. Nach Absolvierung der vier Primarklassen trat ich im Frühjahr 1912 in das Gymnasium meiner Vaterstadt ein und verließ dasselbe im Frühjahr 1920 mit erworbenem Reifezeugnis. Die folgenden drei Semester verbrachte ich an der Universität Basel, wo ich im Herbst 1921 die naturwissenschaftliche Prüfung für Pharmazeuten bestand. In der $1^1/_2$jährigen Praktikantenzeit war ich bei Herrn Dr. C. E. Markees in der Sevogel-Apotheke in Basel tätig. Auf das Sommersemester 1923 begab ich mich an die Faculté de Pharmacie in Montpellier, kehrte aber auf das Wintersemester 1923/24 nach Basel zurück, wo ich seitdem im Pharmazeutischen Institut der Universität unter Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Zörnig studierte. Im Herbst 1924 bestand ich daselbst das Staatsexamen als Apotheker und seitdem arbeitete ich im selben Institut an der vorliegenden Dissertation.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Practica folgender Herren Professoren und Dozenten: Casparis, Doerr, Faust, Fichter, Hagenbach, Humberger, Hunziker, Imbert, Juillet, Kreis, Nef, Rupe, Senn, Schuepp, Von der Mühll, Zörnig.

Allen diesen Herren danke ich für die empfangenen Anweisungen und Förderungen meiner Studien bestens.